FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 N° 68

INTERET DES TRANSFUSIONS DE GLOBULES BLANCS CHEZ L'ENFANT

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 24 octobre 1975
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

Bernard VARLOTEAUX
né le 5 mai 1946
à MEZIERES -Ardennes-

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 N°

INTERET DES TRANSFUSIONS DE GLOBULES BLANCS CHEZ L'ENFANT

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 24 octobre 1975
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

Bernard VAALOTEAUX
né le 5 mai 1946
à MEZIERES (Ardennes)

publié par le Centre d'Edition Médicales Universitaires

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546819_0015

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 N°

INTERET DES TRANSFUSIONS DE GLOBULES BLANCS CHEZ L'ENFANT

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 24 octobre 1975
pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par

Bernard VARLOTEAUX
né le 5 mai 1946
à MEZIERES -Ardennes-

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.-B. BOUHEY : DOYEN
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.-P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire
Melle G. PALLOT : Professeur honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et Organogénèse : P. BARRY
Biochimie : P. PADIEU
BIophysique : P. GAILLARD
Carcinologie : F. CABANNE - Doyen Honoraire.
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET
Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER
Clinique médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuro-psychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - Gastro entérologie : CL. KLEPPING
Histologie - Embryologie cytogénétique : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et Toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.-B BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : J. DEDREUX
Médecine préventive et Santé publique - Hygiène : M. CARON
Parasitologie : Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Radiologie (Radiodiagnostic) : J.-P. MABILLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie § Organogénèse : J.-M AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : .

S. BRIET

G. PIGANIOL

Gynécologie § Obstétrique : J. SALASC

J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale - Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie - Traumatologie - Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie § Génétique médicale : J.-L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.-P. DIDIER

Pneumologie - Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie - Radiodiagnostic : .

M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie - Radiothérapie : J. Cl. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

AGREGES LIBRES

Dermatologie § Vénéréologie : J.-L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

PRESIDENT : Professeur M. ALISON

MEMBRES : Professeur P. CORTET

Professeur F. DESTAING

Professeur Agrégé J.-L. NIVELON

Professeur Agrégé C. GRISCELLI

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ALISON

Il nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre Jury.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour la confiance qu'il nous a faite au cours des semestres passés dans son Service.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORTET

Le semestre passé dans son Service laissera en nous l'image d'un praticien aimé par tous ceux qui l'ont approché.

Qu'il reçoive ici, avec notre gratitude, le témoignage de notre sincère attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. DESTAING

Nous le remercions d'avoir bien voulu siéger parmi les membres de notre Jury.

Sa compétence et sa gentillesse nous ont apporté beaucoup durant notre Internat.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.-L NIVELON

Nous sommes honorés de l'avoir dans notre Jury de Thèse.

Nous avons apprécié son Enseignement au cours de l'année passée dans son Service.

Nous le prions d'accepter le témoignage de notre plus grand respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE C. GRISCELLI

Qu'il veille bien trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude pour la bienveillance et la spontanéité dont il fit preuve en nous réservant le meilleur accueil dans son Service.

AU DOCTEUR JEAN-MICHEL TURC

Il m'inspira ce Travail

Avec une patience et une tenacité louables, il en permit l'élaboration et l'achèvement.

Cette Thèse lui doit beaucoup

Au Professeur D. ALAGILLE
Au Professeur J. GUERRIN
Au Docteur P. CHATELAIN

Qui nous ont permis de consulter leurs observations.

Nous exprimons notre gratitude :

Au Docteur A. BUSSEL
Au Docteur P. MANNONI
Au Docteur F. BEAUJEAN
Au Docteur P. HERVE

Qui par leurs conseils et leur aide
Ont participé à l'élaboration de ce
Travail.

A TOUS LES MIENS.

A PIERRE ET MARC
En qui je place tous mes espoirs.

A CLAUDE-HELENE
Ma compagne

A MES PARENTS

A MES FRERES - BELLES SOEURS ET LEURS ENFANTS

A MES BEAUX PARENTS

A JEAN-MICHEL
Avec mes amitiés.

A TOUS MES AMIS
Qui m'ont aidé dans ce Travail.

A NOS SECRETAIRES

A MES AMIES ET AMIS DE L'INTERNAT ET DE L'ASSISTANAT.

AU PERSONNEL DES SERVICES DE PEDIATRIE

Je dédie cette Thèse

INTRODUCTION

L'infection est devenue ces dernières années la cause de mortalité et de morbidité la plus importante chez les malades porteurs d'affections malignes, les leucémiques en particulier.

L'aplasie médullaire, avec la leuconeutropénie qui en découle, qu'elle soit le résultat d'un envahissement cellulaire malin ou qu'elle soit secondaire à la polychimiothérapie instituée de plus en plus agressive, est une circonstance privilégiée à l'éclosion de telles complications.

Après isolement, et, devant l'inefficacité de l'antibiothérapie souvent prescrite à "l'aveugle", il paraissait logique de fournir des granulocytes à ces malades neutropéniques.

Au moment où la thérapeutique substitutive par transfusions de plaquettes devenait une réalité technique et logistique, l'espoir par transfusions de granulocytes se fit jour.

Depuis le début des années 1960, où les premiers essais cliniques parurent dignes d'intérêt, des solutions techniques furent mises au point pour recueillir un nombre suffisant de granulocytes, condition indispensable à l'efficacité du traitement.

La technologie de séparation des granulocytes paraît actuellement suffisamment avancée pour nous permettre d'obtenir une quantité suffisante de leucocytes.

Ceci nous permet de nous interroger maintenant sur la réalité de l'effet clinique de ces transfusions :

- Quel est l'intérêt des transfusions de granulocytes en réanimation hématologique ?
- Quels sont les facteurs qui régissent son efficacité ?
- Qu'elle place doivent-elles occuper dans les moyens de lutte contre l'infection ?
- Quelles en sont les indications ?

Tout en sachant que nombre d'inconnues persistent sur le plan immunologique en particulier, nous souhaitons faire le point des premiers résultats cliniques obtenus par l'étude rétrospective de 25 dossiers d'enfants transfusés par les leucocytes, provenant pour la plus grande partie des Services de PEDIATRIE de l'HOPITAL DE DIJON (PR. ALISON) et du Service des ENFANTS MALADES (PR. MOZZICONACCI) et (PR. AG. GRISCELLI).

Nous rappelerons, dans un premier temps, les bases physiologiques et physiopathologiques qui ont conduit à l'institution de cette thérapeutique, en insistant sur le rôle capital du granulocyte dans l'infection et en décrivant les caractéristiques de l'infection chez les malades immuno-déprimés et neutropéniques.

Nous préciserons les techniques d'obtention des globules blancs, actuellement utilisées, et plus particulièrement celles du CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DE DIJON.

Enfin, nous exposerons les résultats cliniques que nous avons obtenus.

PHYSIOLOGIE

DU

LEUCOCYTE

LE POLYNUCLEAIRE NEUTROPHILE n'a pas connu les révolutions qui ont bouleversé nos connaissances sur les lymphocytes. Cependant, les acquisitions récentes ont enrichi la compréhension de sa physiologie et de sa physiopathologie.

1. La granulopoièse :

L'origine du granulocyte neutrophile est dans la moëlle. Les études cinétiques menées grâce à l'usage des isotopes ont permis de mieux comprendre le développement de la lignée granuleuse. Deux grands compartiments ont pu être mis en évidence dans la moëlle :

- L'un, de multiplication
- L'autre, de maturation et de réserve

Dans le compartiment de multiplication se trouvent les cellules capables de se diviser jusqu'au stade de myélocytes. On pense que, dans ce compartiment, les cellules pourraient se comporter comme des cellules souches et rester temporairement hors du processus de division pour répondre à la demande en donnant deux éléments dont l'un demeure semblable à la cellule d'origine et l'autre mûrit.

Dans le compartiment de maturation et de réserve, seules se trouvent les cellules capables de poursuivre leur maturation sans division cellulaire, c'est-à-dire les métamyélocytes et les granulocytes.

Ce secteur est important puisqu'il permet l'accumulation d'un très grand nombre de granuleux (dix fois la valeur des polynucléaires du sang circulant). C'est dans ce secteur que les cellules achèvent d'acquérir les pleines propriétés du granulocyte mûr, en particulier, en complétant leur équipement enzymatique.

Le polynucléaire ne séjourne que très peu dans le sang, qui n'est pour lui qu'un lieu de passage. En douze heures, environ 50 % des polynucléaires du sang l'on déjà quitté pour passer dans les tissus. Il faut rappeler en outre que dans le sang, les polynucléaires ne sont pas tous en circulation. Ils sont répartis en deux secteurs approximativement égaux : le secteur circulant d'une part, le secteur marginal d'autre part, fait de polynucléaires accolés aux parois vasculaires qui repassent immédiatement en circulation en fonction des besoins. Ainsi, la numération globulaire ne compte que les polynucléaires du secteur circulant.

L'entrée dans les tissus est réservée aux granulocytes neutrophiles mûrs et elle est définitive.
C'est là que les polynucléaires effectuent leur fonction de phagocytose et sont détruits par les cellules réticulaires sur place ou dans les ganglions.

2. Propriétés et fonctions des polynucléaires neutrophiles :

a) Le polynucléaire neutrophile est doué de mobilité :

C'est une cellule très mobile, à mouvements amoeboïdes, apte à ramper sur un support solide et capable de déformation extrême. Le granulocyte neutrophile peut ainsi s'infiltrer entre les cellules des endothéliums pour passer des vaisseaux dans les tissus : c'est le phénomène de diapédèse.

b) Le polynucléaire neutrophile est doué de chimiotactisme :

Certaines substances attirent en effet les polynucléaires neutrophiles. Ce sont, notamment, les produits bactériens et certains constituants sériques intervenant dans les réactions antigène - anticorps.

Il semble que les fractions C_5, C_6 et C_7 du complément soient capables d'activer les estérases membranaires et de déclencher ainsi la mise en mouvement dans une direction précise, par un mécanisme inconnu, des polynucléaires se déplaçant en direction d'un gradiant de substance cytotaxique dénommé parfois cytotaxine.

Ces cytotaxines existent dans le plasma sous forme inactive, l'action d'un "cytotaxigène" est alors nécessaire pour que le plasma acquière la propriété d'attirer les cellules.

Les bactéries, certaines endotoxines bactériennes, les enzymes protéolitiques, des complexes immuns, des macro-molécules sont capables de rendre le plasma cytotaxique.

c) La phagocytose :

Ayant quitté les vaisseaux sous l'effet du chimiotactisme et par diapédèse, le polynucléaire arrive dans les tissus. La phagocytose de corps étrangers et surtout la lutte anti-bactérienne constituent la fonction essentielle du polynucléaire neutrophile.

Le polynucléaire reconnaît sa proie grâce à l'opsonisation. Les granulocytes possèdent en effet des récepteurs membranaires, de structure inconnue, différents pour les opsonines IgG et pour le complément. Ces opsonines augmentent l'affinité de la particule pour le récepteur.

La bactérie opsonisée, en contact avec la membrane du polynucléaire, est entourée par des pseudopodes ectoplasmiques et se trouve finalement isolée dans une vacuole ou phagosome. La formation d'une vacuole entraine une perte de matériel membranaire. Cette perte est d'autant plus importante que le nombre de bactéries phagocytées est plus grand. Par le jeu de micro-filaments et de micro-tubules, le phagosome est entrainé vers le centre de la cellule.

Puis, les granulations cytoplasmiques fusionnent leur membrane avec celle du phagosome. Elles peuvent ainsi déverser leur contenu enzymatique à l'intérieur de la vacuole en respectant le reste de la cellule. Par ce mécanisme, de dégranulation, des agents bactéricides sont introduits dans la vacuole et vont dégrader la bactérie. Le contenu protéique granulaire comprend des protéines cationiques et des facteurs enzymatiques.

En outre, le métabolisme leucocytaire lui-même, par l'accumulation d'acide lactique et d'acide carbonique, entraine une baisse du pH intra-vacuolaire. Cette acidité est bactéricide ou bactériostatique pour de nombreux micro-organismes.

L'ingestion et la dégranulation s'accompagnent d'une activité métabolique intense avec consommation d'oxygène, consommation de glucose à partir du glycogène cellulaire ou du glucose exogène avec production de lactate, de pyruvate, stimulation de la voie des pentoses (processus biochimique sur lequel repose la réduction du nitro-bleu de tétrazolium), production d'énergie sous forme d'ATP.

La respiration cellulaire, stimulée lors de la phagocytose, s'accompagne d'une production de peroxyde d'hydrogène.

Ce bref rappel de la physiologie du polynucléaire nous permet maintenant de mieux comprendre les différents aspects pathologiques des propriétés de bactéricidie des polynucléaires neutrophiles.

Une diminution de la bactéricidie s'observe au cours de nombreux tableaux.

Nous n'en retiendrons que trois : ceux que nous avons rencontrés chez nos jeunes malades :

1. Diminution de la bactéricidie secondaire à la neutropénie :

Le plus souvent, le problème clinique posé par les infections récurrentes en relation avec une diminution de la phagocytose est en rapport direct avec le nombre de polynucléaires neutrophiles. La neutropénie est présente quand il existe une réduction persistante du nombre des polynucléaires circulants comme des polynucléaires marginaux ou médullaires.

Les modifications extrêmement rapides entre ces différents compartiments ne permettent pas d'affirmer une neutropénie sur une seule numération des polynucléaires périphériques. Aussi, des numérations répétées où la stimulation des polynucléaires marginaux ou de ceux appartenant au secteur de maturation, sont parfois nécessaires pour affirmer le diagnostic de neutropénie. La conséquence la plus sérieuse de la neutropénie est l'infection bactérienne, ce risque devient très grand lorsque le nombre de neutrophiles circulants est inférieur à 500 / mm3.

La neutropénie est souvent secondaire à l'absorption de médicaments. Certaines drogues ont un effet cytolytique direct sur les neutrophiles et entrainent donc une déplétion des compartiments de réserve. Les moutardes azotées et le chlorembucil rentrent dans ce cadre et la neutropénie survient 7 à 10 jours après le début du traitement. D'autres agents antimitotiques, tels l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ont un effet antimétabolique sur les neutrophiles et produisent des variations cycliques sur le compte des globules blancs.
Ce type de neutropénie est généralement réversible.

Les dérivés de la phénothiazine ont fréquemment un effet neutropénique rapide. La déplétion granulocytaire semble dépendre de la durée du traitement, et bien que l'on connaisse des cas d'aplasie sévère, généralement, le chiffre de globules blancs revient à la normale dès que le traitement est interrompu.

2. Altération de la bactéricidie dans la granulomatose septique chronique.

Seule, la lyse intra-cellulaire des micro-organismes ingérés est considérablement diminuée. Les bactéries (et certains champignons) restent viables pendant un temps très prolongé à l'intérieur des polynucléaires.

A cette anomalie, s'ajoute une absence de stimulation du métabolisme oxydatif normalement observé au cours de la phagocytose. La consommation d'oxygène, la production de gaz carbonique et surtout de péroxyde d'hydrogène n'augmente pas. Le shunt des hexoses monophosphates n'est pas stimulé. L'absence de réduction du nitro-bleu de tétrazolium est une conséquence de ces perturbations.

Une autre particularité réside dans le caractère sélectif du déficit puisque seules, certaines espèces bactériennes catalase positive (Staphylocoque - Entérobactérie) ne sont pas détruites alors que les espèces catalase négative (Pneumocoque - Streptocoque) sont détruites normalement.

Le traitement ne peut être que palliatif. Les antibiotiques ne semblent pas pénétrer sous une forme active, dans les leucocytes. Seule, la greffe de moëlle osseuse pourrait permettre de remplacer les leucocytes déficients par des cellules phagocytaires au fonctionnement normal.

3. Anomalie fonctionnelle observée au cours de différentes hémopathies malignes.

a) Leucémies Aiguës lymphoblastiques.

On a montré que la bactéricidie par les polynucléaires de malades atteints de Leucémie aigue lymphoblastique était insuffisante.
Cette anomalie se rencontrerait chez 30 % des malades environ.

b) Leucémies aiguës myéloblastiques :

En dehors d'une diminution bien connue de l'activité myélopéroxydasique touchant 9 à 70 % des polynucléaires, certains auteurs ont montré qu'il existait en outre dans certaines leucoses aiguës myéloblastiques une diminution de l'activité bactéricide des polynucléaires.

Il semble donc exister des anomalies fonctionnelles des polynucléaires au cours des leucémies aiguës qu'elles soient myéloblastiques ou lymphoblastiques.

Mais des études systématiques sur de grandes séries manquent et il est difficile actuellement de tirer des conclusions significatives.

c) Syndrome lympho-prolifératif :

On a montré que le pouvoir bactéricide par des polynucléaires était insuffisant dans un certain nombre de lymphosarcomes et de leucémies lymphoïdes chroniques. Il est cependant difficile de savoir si cette anomalie est à rattacher uniquement à un facteur sérique ou également à une atteinte intrinsèque des polynucléaires.

d) Leucémies myéloïdes chroniques :

Au cours de leucémies myéloïdes chroniques certains auteurs ont noté que l'englobement particulaire par les polynucléaires était normal ainsi que la stimulation de la voie des hexoses, par la phagocytose.

Cependant, d'autres auteurs ont noté une diminution de l'englobement particulaire. Il semble que les fonctions granulocytaires des polynucléaires provenant de malades atteints de leucémie myéloïde chronique soient anormales beaucoup plus du point de vue quantitatif que du point de vue qualitatif.

Nous avons voulu montrer par ce rapide exposé de nos connaissances sur la physiologie et la physiopathologie des polynucléaires que très souvent, de nombreuses causes se conjugaient et s'associaient pour expliquer la perte d'efficacité des polynucléaires dans leur lutte anti-bactérienne.

RAPPELS PHYSIO-PATHOLOGIQUES
DE L'INFECTION
CHEZ LES MALADES IMMUNO-DEPRIMES ET NEUTROPENIQUES

FREQUENCE ET GRAVITE DE L'INFECTION

TABLEAUX CLINIQUES - AGENTS RESPONSABLES

FACTEURS FAVORISANTS

THERAPEUTIQUE

FREQUENCE ET GRAVITE DE L'INFECTION

Les statistiques des 20 dernières années font ressortir l'importance, du fait de leur fréquence et de leur gravité, des infections chez les malades immuno-déprimés et neutropéniques.

HERSCH et BODEY (1965) précisent, d'après les résultats des autopsies de 414 malades leucémiques décédés entre 1954 et 1963, que 70 % des décès admettaient une cause infectieuse.

GRAW et Coll. (1972) retrouvaient pour ce même type de malades, à l'analyse de 354 décès survenus entre 1965 et 1971, une origine infectieuse chez 74 % d'entre eux.

LEVINE et Coll. (1974) retrouvent une cause infectieuse que pour 59 % des 209 malades décédés entre 1971 et 1973.

Chez l'enfant, HUGHES (1971) insiste également sur la gravité des infections. De 1962 à 1969, chez 199 enfants décédés au cours de Leucose Aiguë, il retrouve à l'origine du décès une cause infectieuse pour 89 d'entre eux.

L'importance de la mortalité et de la morbidité par infection se traduit également en FRANCE par quelques statistiques.

DAO (1971) dans sa Thèse, trouve que 52 % des causes de mort survenue entre 1966 et 1969, chez 160 malades atteints de leucose aiguë, sont dus à l'infection.

Par ailleurs, en moyenne, la moitié du temps de survie des leucémiques est troublée par des incidents infectieux.

LOISEAU - MAROLLEAU (1970) sur 139 leucoses aiguës étudiées entre 1967 et 1969, retrouve un épisode infectieux dans 75 % des cas.

La période privilégiée durant laquelle se déclarent les complications infectieuses, se situe soit au début du processus leucémique, soit en phase de rechute (HUGHES et Coll. 1973).

Les périodes de rémission, ne sont que rarement troublées par ce type de complications. (SIMONE et Coll. 1972) et dans ce cas, la nature de l'infection est différente.

ASPECTS CLINIQUES - GERMES RESPONSABLES

Les propriétés des agents responsables et les particularités du terrain qui les hébergent conduisent à un profil clinique qui se caractérise par sa pauvreté d'expression.

La fièvre, les signes inflammatoires qui permettent de localiser l'infection peuvent être absents.

SCHIMPF et Coll. (1971) insiste toutefois sur la forte prédominance de l'infection à l'origine d'un état fébrile. Cependant, dans un nombre de cas importants, 30 % pour certains auteurs, il n'y a pas d'infection prouvée.
BODEY et Coll. (1966) pense que ces fièvres sans infection prouvée n'ont aucun rapport avec la granulopénie. L'absence de particularités séméiologiques de ces fièvres doit conduire, par prudence, à un bilan bactériologique complet, au moindre signe fébrile.

Chez les malades présentant une neutropénie profonde, les signes inflammatoires et infectieux manquent souvent.

Les infections cutanées peuvent évoluer sans suppurer, l'expectoration peut être inexistante au cours des pneumopathies, les infections urinaires ne s'accompagnent pas obligatoirement de fièvre.

La majorité des auteurs placent en tête 2 tableaux cliniques :

- Les SEPTICEMIES
- LEs FOYERS PULMONAIRES

1. LES SEPTICEMIES.

Sont relevées dans 46 à 65 % des cas (HERSCH et BODEY 1965) (GRAW 1972) (LEVINE 1974).

HUGHES (1971) incrimine la septicémie dans 49 % des causes de décès survenant chez l'enfant leucémique.

En dehors de la fièvre, et, de la baisse rapide de l'état général, les collapsus cardio-vasculaires, un ictère, les troubles digestifs, sont évocateurs d'une infection à germes gram négatif.

Souvent pauvre, parfois trompeuse, la clinique ne suffit pas toujours à apporter un diagnostic.

Les prélèvements bactériologiques et en particulier les hémocultures seront donc les éléments objectifs qui permettront de confirmer l'infection. Il faut cependant savoir qu'il n'existe pas toujours de corrélation, entre la fièvre et la positivité des hémocultures.

En effet, dans 17 % des cas, l'hémoculture peut être positive alors que le malade a fait un simple clocher thermique, voire même a présenté une température inférieure à 37°5.

A la suite d'une étude réalisée par LOISEAU-MAROLLEAU (1970) et consacrée à l'infection au cours de la leucose aiguë, il est permis de retenir que d'un point de vue pratique, il ne faut pas faire de différence entre bactériémie et septicémie.

En effet, le terrain particulier, qui est celui de l'immuno-déprimé, avec altération plus ou moins importante des mécanismes de lutte contre l'infection, fait disparaître, dans les faits, cette distinction classique. L'interprétation des hémocultures positives doit tenir compte des conditions particulières du développement de l'infection sur ces terrains.

Quels sont les agents infectieux les plus souvent rencontrés ?

Par opposition à la prédominance virale et parasitaire des infections qui surviennent pendant la période de rémission (SIMONE et coll. 1972), pendant la phase de début, les germes bactériens sont les plus souvent rencontrés.

Parmi ceux-ci, les germes gram négatif, tel que le Pseudomonas aeruginosa et les Entérobactéries prédominent. E. Coli, Klebsiella pneumoniae, voient leur fréquence progresser alors que le Staphylocoque doré se rencontre moins fréquemment.

Les infections fongiques (candidose - aspergillose) sont également en progression. Elles apparaissent plus tardivement au cours de l'évolution de l'épisode infectieux (FABIANI 1970).

LOISEAU-MAROLLEAU (1970) dans une étude portant sur 120 hémocultures positives pratiquées chez 139 malades, a montré la grande fréquence du pseudomonas aeruginosa, des entérobactéries, du staphylocoque. Parmi les entérobactéries et staphylocoques, les souches en théorie non virulentes ont été retrouvées dans un nombre important de cas.

Cependant, le fait de les retrouver dans le sang et au niveau des foyers infectieux, lorsque ceux-ci existent, plaident en faveur de leur pathogénicité.

2. LES FOYERS PULMONAIRES.

Leur survenue est diversement appréciée. Ils surviennent dans 28 % des cas pour HERSCH et BODEY (1965), dans 41 % des cas pour LEVINE (1974) et dans 43 % des cas pour GRAW (1972). HUGHES (1971), quant à lui, les retrouve dans 25 % des cas en milieu pédiatrique.

Les Pneumopathies s'accompagnent généralement de peu de signes fonctionnels. On devra être attentif à une petite dyspnée, à une faible toux et surtout ne pas attendre l'expectoration qui est d'autant plus rare que la neutropénie est plus profonde.
On demandera donc facilement un contrôle radiologique. En effet, 30 % des foyers pulmonaires peuvent être cliniquement muets (DAO et Coll. 1973).

Une image radiologique anormale signe dans 95 % des cas une infection pulmonaire.

SICKLES et Coll. 1973, relèvent 52 épisodes pulmonaires survenant chez 68 malades durant les années 1970 et 1971. Le germe ne fut isolé que dans 71 % des cas et une fois sur deux seulement anté-mortem.

Là encore, les germes gram négatif ont été souvent rencontrés et dans 75 % des cas, le pronostic fut fatal.

LEVINE (1974) relève que 80 % des Pneumopathies aiguës à Pseudomonas aeruginosa sont mortelles. DAO (1971) aboutit également, dans ses statistiques, à un chiffre voisin.

Devant le pronostic particulièrement défavorable de cette localisation infectieuse et la difficulté d'isoler un germe, on comprend que certains auteurs aient proposé des techniques de diagnostic agressives telles que la biopsie pulmonaire ou le prélèvement transtrachéal (KALINSKE et Coll. 1960 et HAHN et Coll. 1970).

Les localisations les plus fréquentes en dehors des infections pulmonaires, sont les lésions cutanéo-muqueuses, notamment de la région ano-rectale. Elles présentent un caractère de gravité certain.

Les phénomènes nécrotiques ne sont pas exceptionnels et réalisent sur le plan cutané, l'ectima gangrenosum, lieu de prédilection du développement du staphylocoque et du pyocyanique.
Là encore, le Pseudomonas aeruginosa est souvent rencontré. Il s'agit d'un germe ubiquitaire, mais on doit toutefois retenir que son lieu de prédilection est hospitalier.

Des études de la flore microbienne des malades avant et durant l'hospitalisation ont montré (SCHIMPF et Coll. 1972) et (LEVINE 1974) que le pourcentage des malades contaminés par ce germe allait croissant avec la durée du séjour hospitalier, et, que les infections cutanées et pulmonaires, les septicémies, étaient dues au même type de Pseudomonas aeruginosa.

Les infections urinaires sont plus rares et restent volontiers localisées.

Quelles sont les portes d'entrée les plus fréquemment empruntées par ces germes ?

Toujours selon LEVINE (1974), la voie digestive est primordiale. Par l'alimentation, l'eau en particulier, la flore endogène du tube digestif, est colonisée par certains gram négatif. Le Pseudomonas aeruginosa, pourra, à la moindre effraction de la muqueuse digestive, consécutive au traitement physique ou chimique, coloniser l'organisme et être responsable de l'infection.

Par contre, les portes d'entrée respiratoire ou cutanée favorisant plus particulièrement les infections à Staphylocoque doré et à éléments fongiques.

Mais on doit insister également sur le rôle favorisant joués par tous les gestes agressifs que représentent la mise en place d'un cathéter veineux, des sondes urinaires, sans oublier les produits thérapeutiques et les transfusions de produits sanguins, au cours desquels furent notées des contaminations par des éléments parasitaires ou viraux, tels que le Toxoplasme et le Cytomégalovirus.

FACTEURS FAVORISANTS DE L'INFECTION

Ces facteurs dépendant de la maladie elle-même, mais également de la thérapeutique qui est instituée contre celle-ci. Ils sont dominés par la granulopénie.

BODEY (1966), avait déjà bien mis en évidence le rôle de la granulopénie dans l'importance de l'infection.

Le risque infectieux est d'autant plus grand que la neutropénie est plus sévère et plus durable. Le chiffre de 1000 est celui au-dessous duquel il a été statistiquement démontré que la fréquence des infections était plus grande que chez le groupe témoin de sujets normaux. L'augmentation de cette fréquence est très importante dans les granulopénies inférieures à 500. A moins de 100 / mm3, un malade sur 4 est touché par une infection sévère.

La durée de cette granulopénie intervient également.

Ainsi, on a pu admettre qu'après 3 semaines, avec une granulopénie inférieure à 1000, 60 % des malades étaient infectés alors-que pour une durée identique, mais avec une granulopénie inférieure à 100, 100 % des malades étaient infectés.

Cependant, si la granulopénie est le facteur essentiel, il n'est pas le seul. En effet, pour un chiffre de neutrophiles identique, l'infection est plus grave et plus fréquente chez le malade en rechute que chez le malade en rémission.

Dans une proportion, qu'il est difficile d'apprécier, le déficit fonctionnel du polynucléaire neutrophile semble intervenir. Certains auteurs ont pu démontrer que chez des malades atteints de leucémie aiguë myéloblastique, existait un déficit de la migration des polynucléaires neutrophiles vers les foyers infectieux, et, que si la phagocytose semblait normale, le pouvoir bactéricide, vis-à-vis des éléments fongiques, en particulier, était diminué.

En phase aiguë, SOUILLET et Coll. (1975) retrouvent chez 2/3 des malades étudiés, un déficit de la fonction phagocytaire et du pouvoir bactéricide qu'ils expliquent par l'intervention de facteurs sériques (soit par déficit en opsonines, soit par intervention d'un inhibiteur sérique).

HUTTER et Coll. (1975) ont montré que la moitié des enfants en rechute, de leucémie aiguê myéloblastique, présentaient une anomalie de l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles. 63 % des jeunes malades qui possèdent ce déficit sont sujets à une infection bactérienne grave, le plus souvent fatale. Par contre, 20 % seulement des malades qui ne montrent pas de déficit de l'activité bactéricide ont présenté de telles infections.

Le dysfonctionnement de l'activité bactéricide ainsi observé en phase de rechute participe avec la neutropénie à la susceptibilité du malade aux infections bactériennes graves.

La thérapeutique joue également un rôle favorisant dans la génèse de l'infection. La corticothérapie, la chimiothérapie de plus en plus agressive, la radiothérapie ont été incriminées.

Les Corticoïdes utilisés à doses importantes favorisent l'infection (LEVINE 1974) :

1.- En entrainant un déséquilibre de la flore gastro-intestinale.

2.- En produisant parfois des lésions tissulaires.

3.- En augmentant l'invasion et la dissémination tissulaire des éléments fongiques.

4.- En altérant les réponses immunologiques et en déprimant la phagocytose et la migration cellulaire.

5.- Le lymphocyte T subit également une altération fonctionnelle.

Des drogues cyto-toxiques interviennent par la leucopénie qu'elles entrainent mais aussi déprime la réponse immunitaire cellulaire et humorale.

Par ailleurs, de par les lésions tissulaires qu'elles entrainent, au niveau du tube digestif, elles créent des portes d'entrée aux germes endogènes.

La radiothérapie affecte les leucocytes dans leur nombre et leur fonction. Si elle augmente le temps de rémission, il a été signalé qu'elle augmentait également les chances de surinfection dans les trois mois qui suivent son institution (AUR et Coll. - 1972).

Par ailleurs, d'autres études signalent un déficit du pouvoir bactéricide lorsque tout le système nerveux central est irradié.

L'immuno-suppression observée avec thérapeutiques varie en fonction du type du traitement institué et de sa durée. Le temps de récupération de l'état immunitaire est d'autant plus difficile à déterminer que souvent une polychimiothérapie est appliquée. Après plusieurs années de traitement, quelques mois sont parfois nécessaires pour que le malade retrouve un état immunitaire normal.

Les drogues telles que le METHOTREXATE, la 6-MERCAPTOPURINE, la CYTOSINE ARABINOSIDE, le CYCLO-PHOSPHAMIDE, affectent davantage les fonctions des lymphocytes B.

Enfin, un facteur thérapeutique comme l'antibiothérapie, donnée à titre préventif, fait courir un risque infectieux supplémentaire par la sélection des germes résistants qu'elle peut entrainer.

SICKLES et Coll. (1973) le signalent comme un élément statistiquement déterminant dans son étude sur les pneumopathies des leucoses.

TRAITEMENT PREVENTIF ET CURATIF DES MALADES IMMUNODEPRIMES ET NEUTROPENIQUES

I. PLUSIEURS TYPES DE MESURES PEUVENT ETRE ENVISAGEES POUR PREVENIR L'INFECTION.

- Isoler le malade pour le soustraire à la flore exogène et détruire sa flore endogène.
- Renforcer le pouvoir bactéricide du sang circulant par, entre-autres, une antibiothérapie "de couverture".
- Réduire le temps de l'aplasie par une greffe de moëlle osseuse.

1. Depuis plus de dix ans, une efficacité s'est confirmée dans l'application des méthodes d'isolement associées à une antibiothérapie locale ou buccale (LEVITAN et Coll. 1968) (BODEY et Coll. 1971) (JAMESON et Coll. 1971) (LEVINE et Coll. 1973) (SCHIMPF et Coll. 1975).

Les techniques d'isolement vont de la bulle plastique individuelle, sous pression d'air positive, à la chambre stérile, avec flux d'air laminaire (BODEY et Coll. 1969). Le malade qui est désinfecté avant d'entrer dans ces unités reçoit une nourriture stérile et une antibiothérapie par voie buccale, non résorbable, comprenant, en particulier, des antibiotiques du type BACITRACINE, NEOMYCINE, POLYMYCINE, etc ..., des antifongiques. Des mesures d'asepsie draconniennes sont requises auprès du personnel infirmier et médical et, bien sûr, une collaboration avec une équipe bactériologique spécialisée est nécessaire afin d'établir la carte bactériologique du sujet et de suivre celle-ci par des prélèvements répétés.

2. Dans le souci de renforcer le pouvoir bactéricide du sang circulant, divers auteurs ont proposé une antibiothérapie diffusible par voie générale.

GRISCELLI (1967) dans sa Thèse avait remarqué un effet bénéfique de l'antibiothérapie préventive chez des enfants atteints de neutropénies profondes et primitives.

Par contre, BOGGS et Coll. (1963), en utilisant les Tétracyclines, avaient remarqué un effet plutôt néfaste de cette technique préventive. En effet, le nombre d'infections était comparable dans les deux séries de malades, mais les infections avaient été plus graves dans la série de malades recevant l'antibiothérapie préventive.

DAO (1970) n'a pas trouvé de différence significative de la fréquence des infections, entre les malades leucémiques, neutropéniques, soumis à une antibiothérapie préventive (AMPICILLINE) et des malades exemptés de celle-ci.

L'attitude actuelle est d'éviter de traiter, par des antibiotiques généraux, des malades, même exposés, s'ils ne présentent pas d'infection prouvée.

3. La greffe de moëlle osseuse :

Est une des approches possibles à la prévention des complications infectieuses :

La reconstitution immunologique et hématologique n'est possible que lorsque le couple donneur - receveur est HL-A identique, non réactif en culture lymphocytaire mixte.

Cependant, la réaction du greffon contre l'hôte et la récurrence de la maladie initiale, lorsqu'il s'agit d'une hémopathie, surviennent encore dans bon nombre de cas, et grèvent d'une manière importante le pronostic de cette thérapeutique.

Une autre voie d'approche doit être considérée : c'est celle de l'autotransplantation de moëlle osseuse cryo-préservée. Il est, en effet, parfaitement concevable de prendre la moëlle osseuse des malades en période de rémission, de la stocker et de la réinjecter au malade au moment de l'aplasie.

Des études faites chez le rat ont permis de montrer que, après l'irradiation à doses subléthales, la reconstitution hématologique survenait beaucoup plus rapidement chez les animaux qui avaient reçu une injection de cellules mononucléaires immédiatement après l'irradiation. Ainsi, en réduisant la période d'aplasie, on réduit du même coup le risque infectieux. Les recherches cryobiologiques devraient permettre d'apporter une solution rapide au problème posé par la cryopréservation des cellules souches.

II. LE TRAITEMENT DES INFECTIONS, CHEZ LES MALADES IMMUNODEPRIMES ET NEUTROPENIQUES, N'EST PAS ENCORE BIEN CODIFIE.

L'antibiothérapie demeure l'arme principale. De grandes difficultés entourent l'institution, le choix et la conduite d'un traitement antibiotique, chez de tels malades. La rapidité d'évolution, la gravité de ces infections, l'absence fréquente de diagnostic clinique et bactériologique au début, obligent le thérapeute à instituer une antibiothérapie qui ne peut être qu'empirique. En tenant compte de l'ordre de fréquence des germes responsables, l'antibiotique ou l'association d'antibiotiques doit pouvoir être actif sur les germes gram positif et surtout les germes gram négatif.

Ce souci a conduit certains auteurs à proposer des associations triples (LEVINE et Coll. 1974), voire quintuples (TATTERSALL et Coll. 1972).

La fréquence des infections dues au Pseudomonas aeruginosa fait instituer de plus en plus une association antibiotique contenant de la CARBENICILLINE, seul antibiotique à garder une efficacité chez le malade neutropénique (SCHIMPFF et Coll. 1971) (ROCHANT et Coll. 1975).

Diverses études relèvent qu'une antibiothérapie adaptée, chez les leucémiques neutropéniques, ne peut entrainer qu'une survie de 30 à 40 % au cours des septicémies à gram négatif. Chez les malades aux défenses immunologiques et anti-infectieuses normales, la moyenne se situe à 70 %. L'efficacité d'un antibiotique doit tenir compte des caractéristiques de la population à laquelle il s'adapte.

Quelle doit être la durée de cette antibiothérapie ?

L'efficacité de l'antibiothérapie, la durée de la neutropénie, le type d'infection, interviennent.

L'efficacité de l'antibiothérapie ne doit pas être attendue plus de 48 heures. Elle doit être prouvée cliniquement et bactériologiquement. Dans ce cas, la même antibiothérapie sera prolongée une semaine.

Si le malade reste neutropénique, l'antibiotique jugé efficace sera maintenu une semaine supplémentaire.

Des foyers infectieux particuliers, tels que les foyers cardiaques ou osseux, nécessiteront une antibiothérapie beaucoup plus prolongée.

Durant le traitement antibiotique, une surveillance bactériologique fréquente par prélèvements multiples devra contrôler la survenue de surinfections soit par d'autres germes, gram négatif en particulier, soit surtout, par des éléments fongiques.

Malgré les progrès constants dans la mise au point d'antibiotiques nouveaux, un nombre important d'infections échappent à leur action.

Dans le souci d'accentuer leurs effets, la transfusion de leucocytes paraît d'une aide précieuse.

TECHNIQUES

DE

PREPARATION

Si l'histoire de la transfusion des hématies est plus que cinquantenaire, celle des transfusions de globules blancs n'a pas encore 15 ans. Postérieure à celle des plaquettes, encouragée par le succès que cette dernière a connu, l'utilisation clinique n'a pu se faire qu'après une mise au point technique longue et délicate du recueil des granulocytes.

En effet, jusqu'à de récentes années, les transfusions de leucocytes étaient considérées comme impraticables même pour des malades granulopéniques présentant des complications septiques, essentiellement en raison d'une technologie inapte à concentrer des leucocytes à partir des flacons de sang recueillis.

La fraction leucocytaire du sang est en effet l'une des plus difficiles à préparer. Alors que la préparation de concentrés plaquettaires par plasmaphérèse et centrifugation différentielle ne pose pas de problèmes majeurs, la préparation d'un concentré de leucocytes par les techniques classiques nécessite des quantités de sang absurdes puisqu'il faut faire appel à près de 50 donneurs pour préparer un concentré de globules blancs.

Les premiers concentrés de leucocytes ont été préparés à partir de patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Il s'agissait là sans aucun doute d'une approche intéressante du problème puisqu'il était possible à partir d'un donneur atteint de leucémie myéloïde chronique, de préparer des quantités importantes de globules blancs. Cependant, il existait un facteur limitatif constitué par le petit nombre, heureusement, de donneurs atteints de leucémie myéloïde chronique. Il y avait donc grand intérêt à perfectionner notre technologie pour obtenir des globules blancs

à partir de donneurs normaux. Cette étape a pu être franchie grâce à l'apparition de différentes générations de séparateurs de cellules.

Les premières transfusions de globules blancs ont été effectuées en 1961. Quinze ans après, cette technique ne fait pas encore partie de l'arsenal thérapeutique quotidien, puisqu'en FRANCE, peu de centres possèdent l'équipement nécessaire à la préparation des concentrés de leucocytes (figure 1).

Plusieurs obstacles expliquent les difficultés rencontrées dans le développement des transfusions de leucocytes :

- Les granulocytes ne représentent qu'une faible fraction du sang total et leur densité, voisine de celle des érythrocytes, ne permet pas une séparation facile, même au prix d'une contamination importante en hématies.

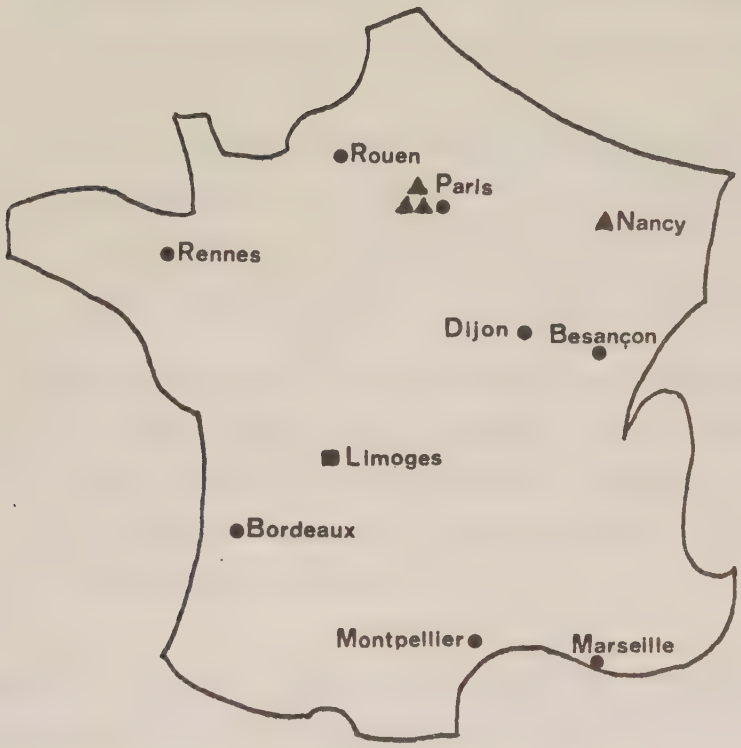
- Le temps de séjour des polynucléaires circulants est très court puisqu'il varie en fonction des auteurs entre 6 heures et 20 heures. Il est donc nécessaire d'avoir recours à des transfusions quotidiennes, parfois bi-quotidiennes.

- Le pourcentage de leucocytes récupérés une heure après la transfusion, est toujours faible puisqu'il varie en fonction des auteurs, entre 0 et 20 %. Il est pourtant indispensable d'élever la leucocytose périphérique à un chiffre voisin de 1 000 leucocytes par mm 3 pour pouvoir contrôler les manifestations infectieuses au cours des aplasies.

▲ SEPARATEUR IBM-AMINCO

● SEPARATEUR HAEMONETICS

■ SEPARATION PAR FILTRATION-ELUTION



LOCALISATION GEOGRAPHIQUE DES SEPARATEURS DE CELLULES AU 1er OCTOBRE 1975

FIGURE 1

I. TRANSFUSIONS DE LEUCOCYTES A PARTIR DE DONNEURS ATTEINTS DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Cette technique est utilisée depuis 1964, date à laquelle les travaux de FREIREICH (1965), puis ceux de SCHWARTZENBERG-MATHE (1965) ont été publiés ; elle comporte un triple avantage :

- Sa simplicité est grande puisqu'elle nécessite uniquement une centrifugation et une décantation du sang.

- Les transfusions sont toujours satisfaisantes du point de vue quantitatif puisqu'il est possible d'obtenir un nombre considérable de globules blancs quand la leucocytose périphérique du donneur est supérieure à 100 000/mm3

- La présence de cellules immatures, capables de division et de maturation, permet l'apport de nouveaux polynucléaires dans le sang circulant pendant plusieurs jours ; cependant, la valeur fonctionnelle de ces polynucléaires est très diversement appréciée.

Cependant, cette méthode fait appel à des malades atteints de leucémie myéloïde chronique. Elle comporte des facteurs limitants :

- Le plus restrictif, et nous l'avons déjà signalé, est représenté par la nécessité d'un recrutement suffisant et continu de donneurs ; la difficulté de disposer au moment opportun de ce type de malades limite son application aux grands centres spécialisés.

- Le second facteur limitant est représenté par l'origine leucémique de ces granulocytes qui doit les faire réserver aux traitements des aplasies des affections malignes.

II. TRANSFUSION DE GRANULOCYTES NORMAUX OBTENUS PAR FILTRATION EN FLUX CONTINU

Cette technique repose sur la propriété qu'ont les polynucléaires d'adhérer aux fibres textiles.

Une fois fixées, les cellules sont ensuite éluées, par une solution acide ou un chélateur du calcium.

Le sang est mu à travers une tubulure par l'intermédiaire d'une pompe jusqu'à une chambre de filtration remplie de fibres de nylon. Après saturation de la chambre, la récupération des granulocytes est effectuée par élution avec un plasma acidifié (pH = 6,5).

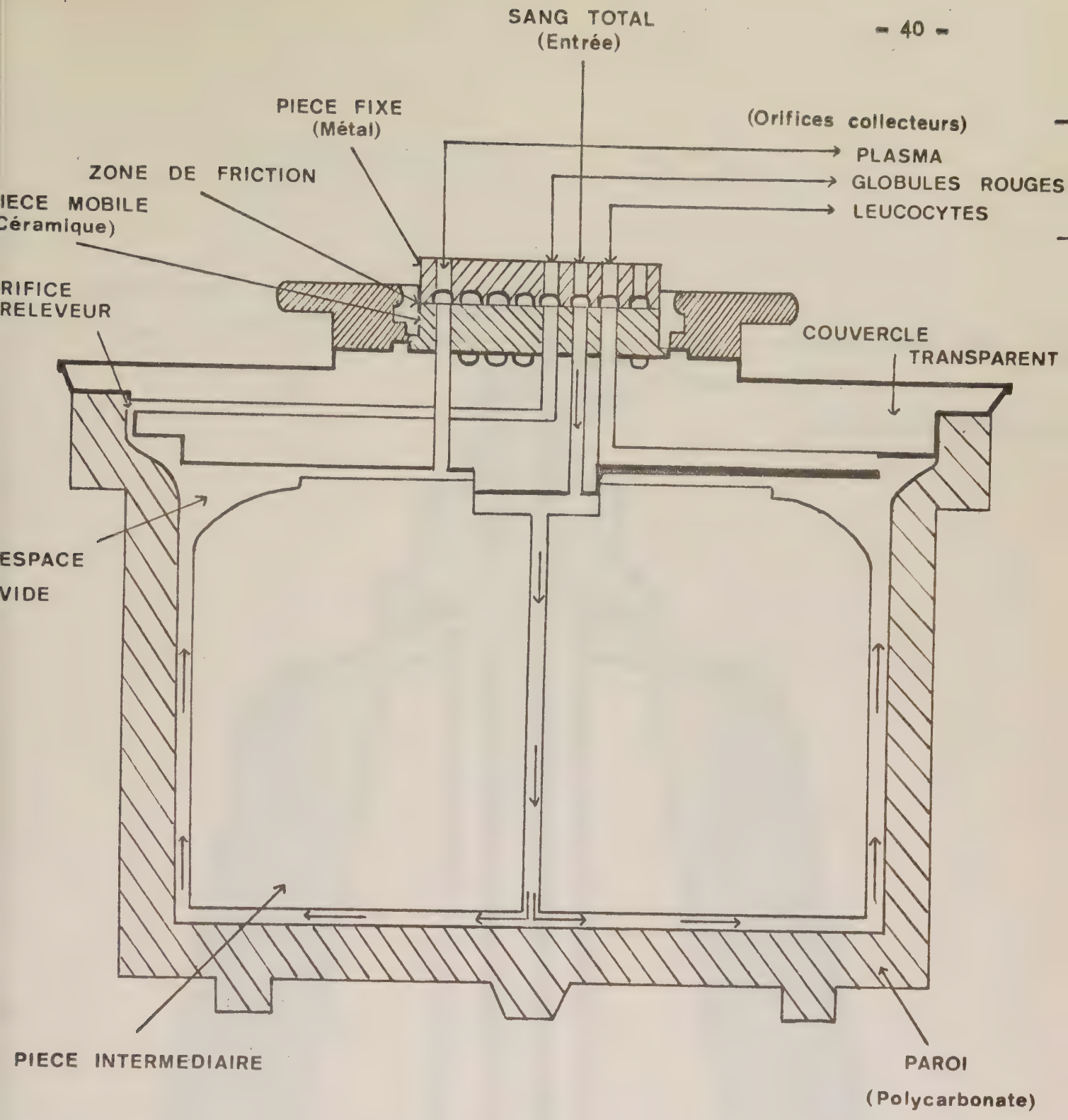
Il est possible de recueillir, grâce à ce procédé d'une extrême simplicité, 2 à 5 x 10^{10} granulocytes en 2 à 3 heures.

Cependant, de nombreux auteurs ont rapporté des réactions à type de chocs tant chez le donneur que chez le receveur. Ces incidents, qui surviendraient pour certains dans 50 % des cas, seraient en relation avec la dégranulation des polynucléaires observée en microscopie électronique.

Aucune des transfusions pratiquées dans la présente série n'a été préparée par la technique de filtration-élution.

III. TRANSFUSIONS DE GRANULOCYTES NORMAUX OBTENUS PAR SEPARATEUR DE CELLULES.

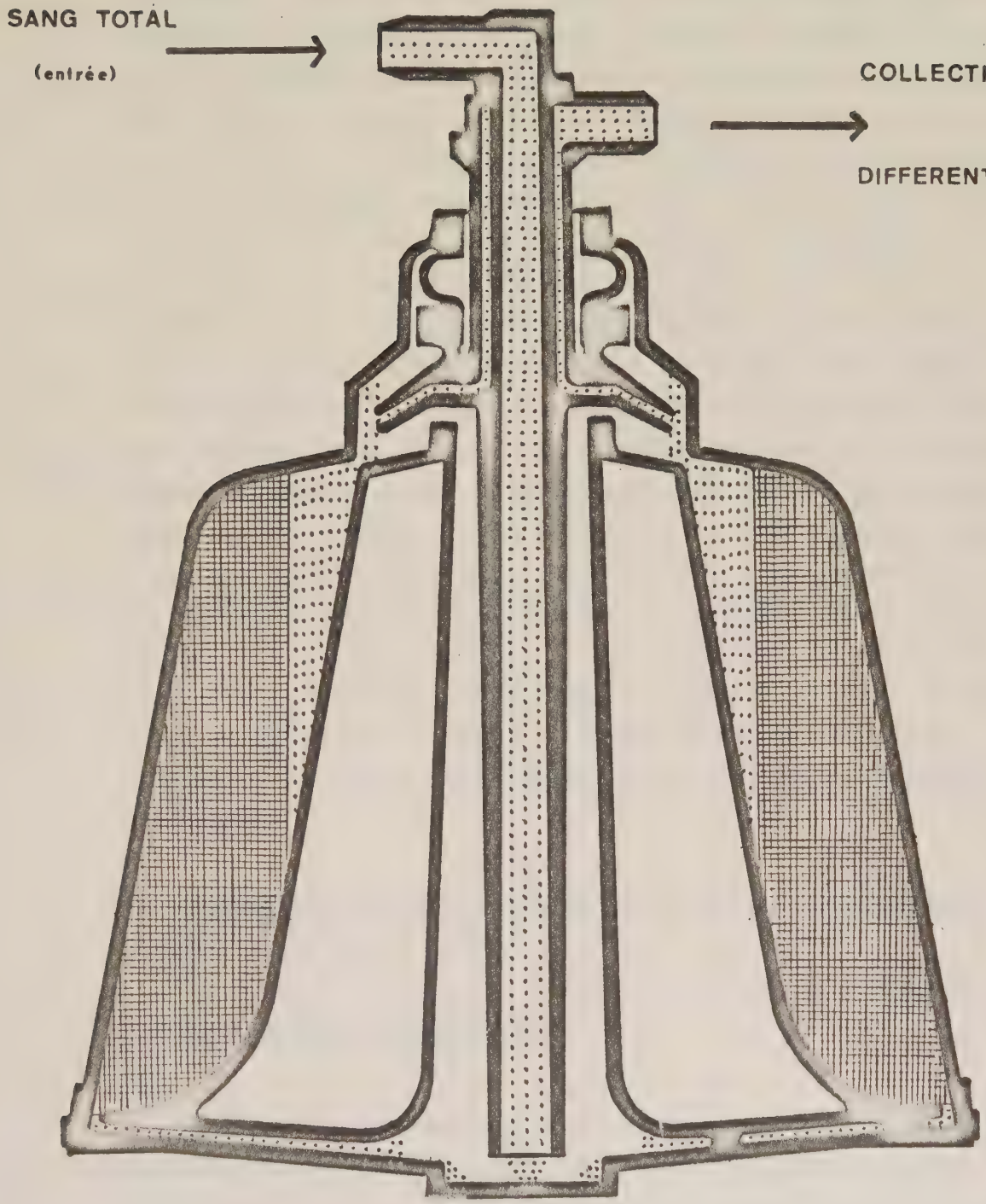
L'utilisation du séparateur de cellules, grâce à un procédé original de centrifugation en flux continu, permet le traitement de grandes quantités de sang provenant d'un seul donneur et d'assurer ainsi la séparation des granulocytes.



COUPE AXIALE

DU BOL DE CENTRIFUGATION IBM-AMINCO

FIGURE 2



COUPE AXIALE DU BOL

DE CENTRIFUGATION HAEMONETICS

FIGURE 3

1.- Les machines IBM-AMINCO

Le bol de centrifugation,dont une coupe axiale est représentée sur la figure 2, est placé sur une dérivation veino-veineuse mise en place entre les plis du coude droit et gauche du donneur. Celui-ci reçoit préalablement une dose de sulfate d'Héparine de 100 unités/kg. Dès sa sortie veineuse, le sang est mélangé à une solution anti-coagulante, et il alimente, par l'intermédiaire d'un circuit extra-corporel, un système centrifugeur. L'entrée du sang se fait par un orifice axial ménagé dans le couvercle dans l'épaisseur duquel sont creusés des canaux de disposition radiaire dont l'une des extrémités est en contact avec le sang en voie de fractionnement. L'orifice le plus externe correspond à la couche érythrocytaire, le plus interne à la fraction plasmatique. A l'interface de ces deux éléments se situe le niveau de prélèvement de la couche leu-cocytaire. Chaque groupe de canaux correspond donc à une fraction sanguine particulière. Il est possible de traiter ainsi au cours d'une manipulation 10 à 12 litres de sang dont la séparation en ses différents éléments est obtenue par centrifugation à basse vitesse. Après séparation, les globules rouges et le plasma sont réinjectées au donneur par le circuit de retour. La durée moyenne de la manipulation est de 4 à 5 heures. En fin de prélèvement, l'Héparine circulante est neutralisée par une dose de sulfate de protamine.

Le protocole de séparation utilisé par le centre de transfusion de CRETEIL figure sur le TABLEAU I.

2.- Les machines HAEMONETICS 30

Le principe de fonctionnement de ce séparateur est identique à celui de l'IBM. Un bol de centrifugation (figure 3), d'un volume de 375 ou 225 ml, est placé sur le circuit de dérivation veino-veineuse. Le sang aspiré par une pompe est mélangé dès la sortie de la veine à une substance anticoagulante. Il passe ensuite dans la

TABLEAU I - PRELEVEMENT DE GLOBULES BLANCS SUR AMINCO

Protocole Créteil

HYDROCORTISONE	100 à 200 mg 2 heures avant la manipulation 50 à 100 mg au début de la manipulation 50 mg à chaque heure de passage
HEPARINE	Injection initiale de 50 u / kg 160 u / mn pendant 2 heures
GELATINE MODIFIEE (PLASMAGEL ROGER BELLON)	4 ml / mn pendant 4 heures
DEBIT SORTIE	30 ml / mn
PRELEVEMENT GLOBULES BLANCS	3 ml / mn
TEMPS DE PASSAGE	4 heures

centrifugeuse qui sépare les différents constituants du sang. Le plasma est prélevé le premier, puis la couche leucoplaquettaire. La fin du cycle de centrifugation est marquée par l'arrêt momentané de la rotation du bol pour permettre au plasma et au sang d'être refoulés et mélangés dans une poche avant de retourner au donneur. La manipulation complète comporte généralement 6 cycles de centrifugation.

Plusieurs caractéristiques permettent de distinguer le séparateur Haemonetics du séparateur IBM. D'abord sa très grande simplicité d'utilisation qui explique en grande partie son prix de revient modéré puisqu'il coûte trois moins cher. C'est cependant aussi sa très grande simplicité qui explique le fonctionnement discontinu de la machine et de fréquentes interventions du technicien qui décide, visuellement, du moment du prélèvement, alors que la collection de granulocytes se fait d'une manière entièrement automatisée avec le séparateur de cellules IBM. Cependant, il faut noter que pour les deux machines la surveillance du donneur doit être constante.

En outre, le temps de séparation est beaucoup moins long avec l'Haemonetics Modèle 30 (deux heures au lieu de quatre heures avec l'IBM). En outre, il ne nécessite pas d'héparinisation préalable du donneur.

IV. PROTOCOLE UTILISE AU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DE DIJON

La séparation des globules blancs est effectuée grâce à l'utilisation d'un séparateur de cellules Heamonetics. Les caractéristiques principales de la manipulation sont rassemblées dans le TABLEAU II. Le volume du bol dépend de deux facteurs : d'une part, l'hématocrite du sujet, d'autre part, son volume sanguin. La collection des

TABLEAU II - PRELEVEMENT DE GLOBULES BLANCS SUR HEAMONETICS

VOLUME DU BOL	225 ou 375 ml
VITESSE DE CENTRIFUGATION	4 800 RPM
DEBIT DE SORTIE	entre 30 et 100 ml / mn
TEMPS DU REMPLISSAGE DU BOL	. Selon le débit de sortie . Selon l'hématocrite du donneur . Moyenne : 15 minutes
PRELEVEMENT DE GLOBULES BLANCS	. En discontinu . 30 " avant l'arrivée des premières hématies . A 30 ml / mn pendant 3 minutes
DEFINITION D'UN CYCLE	. Remplissage du bol . Prélèvement des globules blancs . Retour au donneur des globules rouges et plasma
NOMBRE DE CYCLES EFFECTUES	6 en moyenne
SOLUTION ANTICOAGULANTE	500 ml plasmagel + 10 000 u Héparine 1 volume de la solution pour 7 volumes de sang

granulocytes s'effectue dans une poche stérile contenant 50 à 60 ml d'ACD. L'acidification du concentré permet d'éviter la formation d'agrégat leuco-plaquettaire.

Pour prévenir la coagulation du système extra-corporel, le sulfate d'Héparine est utilisé. Il se trouve dilué dans une solution macro-moléculaire. Les polymères macro-moléculaires sont en effet utilisées par de nombreux auteurs. Ils ont,comme propriétés principales, d'augmenter la formation de rouleaux et d'accélérer la vitesse de sédimentation des hématies. Ils facilitent ainsi la constitution de la couche leuco-plaquettaire et permettent de réduire la contamination d'hématies. Des préparations de gélatine fluides modifiées (Plasmagel Roger BELLON) ont été préférées aux solutions de Dextran dont on connaît l'antigénicité. Enfin, depuis quelques mois, le centre de transfusion a remplacé la solution de Plasmagel par une solution d'H.E.S. (Hydroxy-Ethyl d'Amidon). Ce nouveau protocole a permis d'augmenter encore la finesse de la séparation des différents éléments cellulaires.

Le plus souvent, les donneurs sont recrutés parmi la famille ou les amis du receveur. En effet, des conditions psychologiques particulières, la disponibilité très grande des membres de la famille, font que ce type de donneurs réunit des conditions idéales du prélèvement sur séparateur de cellules. Cependant, quand les membres de la famille ne répondent pas aux conditions du prélèvement, on fait alors appel à un donneur non apparenté.

La sélection des donneurs s'effectue en fonction de critères cliniques et biologiques et elle répond aux conditions normalement exigées pour le don du sang, exception faite de la limite d'âge qui a été ramenée à 50 ans.

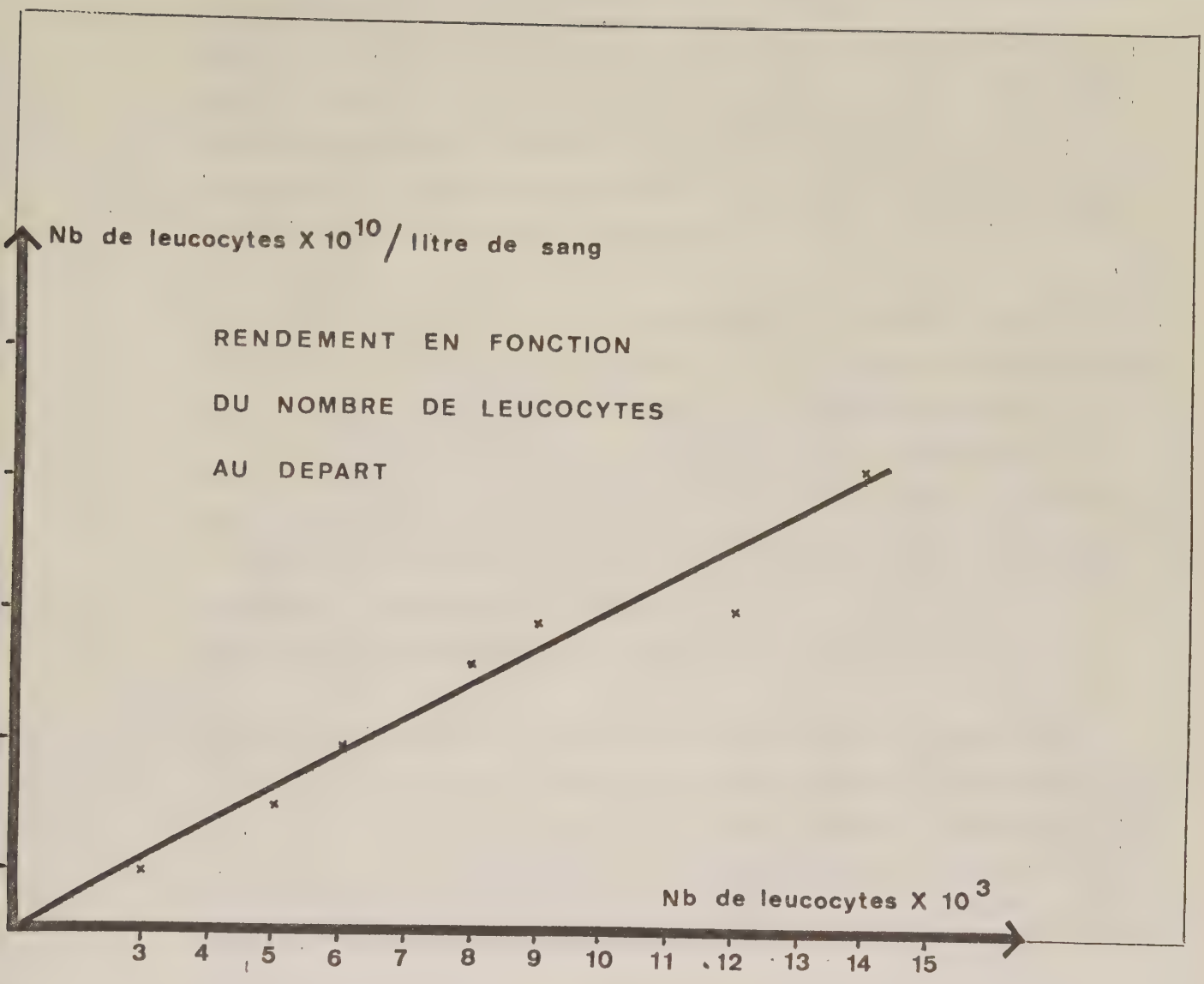

Nb de leucocytes X 10^10 / litre de sang
RENDEMENT EN FONCTION
DU NOMBRE DE LEUCOCYTES
AU DEPART
Nb de leucocytes X 10^3
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

FIGURE 4

Les examens immuno-hématologiques et sérologiques sont identiques à ceux qui sont pratiqués lors de chaque prélèvement de sang. Enfin, une épreuve de compatibilité entre des cellules du donneur et les cellules du receveur est effectuée par un test de micro-lymphocytotoxicité. Lorsque la compatibilité ABO ne peut être respectée, les hématies contaminant le concentré leucocytaire, sont séparées par une nouvelle sédimentation.

Une heure avant le début de la manipulation, le donneur reçoit une injection intra-veineuse de 100 à 150 mg d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone. Une injection de 50 mg est renouvelée généralement au début de la manipulation. L'introduction de l'Hémisuccinate d'Hydrocortisone dans la prémédication du donneur permet d'extraire une quantité plus importante de cellules. Les stéroïdes augmentent, en effet, le nombre de granulocytes circulants dans le compartiment vasculaire en favorisant la mobilisation du pool de réserve médullaire et en diminuant la sortie vers les tissus.

BENBUNAN et l'équipe de SAINT-LOUIS ont montré en utilisant le séparateur de cellules AMINCO, que l'utilisation de l'Hydrocortisone permettait d'extraire 4 fois plus de polynucléaires. Nous avons nous-même mis en évidence (figure 4) une relation linéaire directe entre le nombre de globules blancs périphériques du donneur et la quantité totale de polynucléaires extraits.

CALCUL DES RESULTATS

Le volume du concentré leucocytaire recueilli est mesuré avec précision. Une numération formule est établie et le nombre absolu de granulocytes prélevés est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Nombre absolu de polynucléaires} = \text{Volume du concentré en ml} \times \text{Nombre de polynucléaires/mm3}$$

La quantité de granulocytes injectée est rapportée à la surface corporelle du receveur :

$$\text{Quantité injectée relative} = \frac{\text{Nombre absolu de granulocytes injectés}}{\text{Surface corporelle en m2}}$$

V. RESULTATS OBTENUS

Nous avons pratiqué cent quarante trois leucophérèses à l'aide du séparateur de cellules Haemonetics. Cent douze séparations ont été effectuées à l'aide du grand bol (volume 375 ml), tandis que trente et une séparations ont été effectuées avec le petit bol (volume 225 ml).

Nous avons rassemblé dans le TABLEAU III, les résultats comparatifs des séparations obtenues avec le grand et le petit bol. Dans ce tableau, seuls figurent les résultats obtenus avec la solution Plasmagel Héparine. Le pourcentage moyen de récupération est de $2,1\ 10^{10}$ leucocytes pour une leucophérèse de 6 cycles effectuée avec le grand bol. Ce taux se compare favorablement avec les rendements obtenus par HUESTIS avec le même appareil.

Dans le TABLEAU IV, nous avons rassemblé les résultats des leucophérèses effectuées avec le grand bol et en comparant les effets respectifs des solutions de Plasmagel-Héparine et HES-Héparine. Le rendement de la préparation avec le protocole HES-Héparine est très nettement supérieur puisqu'il est possible d'obtenir pour une manipulation de 6 cycles, un taux de globules blancs de $3,4 \times 10^{10}$. Ce chiffre est voisin des meilleurs rendements obtenus avec le séparateur de type IBM et en termes de cellules séparées par litre de sang épuré, il s'agit du meilleur rendement actuel (TABLEAU V).

TABLEAU III - RESULTATS GLOBAUX DES SEPARATIONS SUR HEAMONETICS

	BOL 375	BOL 225
NOMBRE DE MANIPULATIONS	92	31
DUREE D'UNE MANIPULATION	120 '	100 '
NOMBRES DE PASSAGES EFFECTUES	5,7	6,5
VOLUME DU SANG EPURE	4 litres	2,5 litres
GLOBULES BLANCS TOTAUX RECUEILLIS	$2,1 \times 10^{10}$	$1,62 \times 10^{10}$
POURCENTAGE DE POLYNUCLEAIRES	90 %	90 %
GLOBULES BLANCS RECUEILLIS/LITRE DE SANG EPURE	0,52	0,62
GLOBULES BLANCS RECUEILLIS/PASSAGE	0,36	0,25

TABLEAU IV - COMPARAISON PLASMAGEL / H.E.S.

Bol 375

	PLASMAGEL	H.E.S.
NOMBRE DE MANIPULATIONS	92	20
NOMBRE DE PASSAGES EFFECTUES	5,7	6
VOLUME DU SANG EPURE	- 4 litres	- 4,2 litres
VOLUME COLLECTE	600	640
GLOBULES BLANCS TOTAUX RECUEILLIS	$2,1 \times 10^{10}$	$3,4 \times 10^{10}$
POURCENTAGE DE POLYNUCLEAIRES	90 %	90 %
GLOBULES BLANCS RECUEILLIS/LITRE DE SANG EPURE	0,52	0,80
GLOBULES BLANCS RECUEILLIS/PASSAGE	0,36	0,56

TABLEAU V

AUTEURS - SEPARATEURS		CORTICOIDES	ANTICOAGULANTS	VOLUME SANGUIN EPURE (en litre)	NOMBRE DE LEUCOCYTES X 10^{10}	NOMBRE DE LEUCOCYTES / LITRE DE SANG EPURE X 10^{9}
ST-LOUIS (73)	IBM-AMINCO	OUI	Plasmagel-Héparine	12,2	4,7	3,8
CLIFT (73)	IBM-AMINCO	NON	Dextran-Héparine	13,5	1,1	0,8
CRETEIL (74)	IBM-AMINCO	OUI	Plasmagel-Héparine	7,2	3	4,2
Mc CREDIE (74)	IBM-AMINCO	OUI	HES - Héparine	10	2,4	2,4
MISHLER (74)	IBM-AMINCO	OUI	HES - Héparine	10;2	2,3	2,2
ST-LOUIS (74)	IBM-AMINCO	OUI	Plasmagel-Héparine	12	5,4	4,4
HUESTIS (74)	HAEMONETICS	NON	HES - Héparine	4,2	1,5	3,5
DIJON (74)	HAEMONETICS	OUI	Plasmagel-Héparine	4	2,1	5,2
HUESTIS (75)	HAEMONETICS	OUI	HES - Héparine	4,2	1,85	4,3
DIJON (75)	HAEMONETICS	OUI	HES - Héparine	4,2	3,4	8

Ainsi, le séparateur Heamonetics est une machine fiable et tout à fait adaptée à la préparation des concentrés granulocytaires.

Effectuer une leucophérèse avec cet appareil, présente des avantages multiples :

- Simplicité de l'opération et difficultés techniques mineures
- Immobilisation du donneur réduite (2 heures environ)
- Grande efficacité dans la séparation des granulocytes
- Matériel et bol de centrifugation à usage unique
- Pas d'héparinisation préalable du donneur
- Traumatisme cellulaire minime et conservation des propriétés fonctionnelles des granulocytes
- Coût de l'équipement raisonnable.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1.

A... Juliette
Née le : 26 MAI 1970

5ème enfant d'une famille dont le père est décédé en 1971, cette enfant fait un premier séjour le 9 OCTOBRE 1972, dans le Service des GRANDS ENFANTS du Professeur ALISON, à la suite d'une chute, responsable d'un hématome important de la fesse droite.
L'enfant est fébrile et anorexique.

On est frappé par une pâleur extrême et des microadénopathies dans tous les territoires, une hépatomégalie à 3 travers de doigts et une splénomégalie importante à 2 travers de doigts.

La numération formule précise une anémie importante à 1 400 000 globules rouges avec 3,6 grammes d'hémoglobine et 1700 globules blancs, dont 50 % de polynucléaires et 21 % de blastes. Les plaquettes sont à 35 000 / mm3.

Le médullogramme pratiqué le 10 OCTOBRE 1972 permet de porter le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE (100 % de blastes).

On institue un traitement polychimiothérapique après transfusion de 250 cc de sang, 2 jours de suite, et une purée globulaire de 125 cc.

Ce traitement comporte de l'ASPARAGINASE Intra-Musculaire à raison de 12 000 U./Jour de J_1 à J_5 , de l'ONCOVIN à 0,5 mg/Jour de J_1 à J_6 et CERUBIDINE 12 mg J_6.
L'enfant reçoit par ailleurs du SOLUPRED 35 mg à partir du premier jour du traitement.

Le METHOTREXATE intra-rachidien sera pratiqué à raison de 4 mg le septième jour.
Une radiothérapie préventive sera ensuite délivrée en 10 séances de 200 rads.

Le médullogramme du 26 OCTOBRE 1972 montre une bonne sensibilité à la chimiothérapie, puisqu'il ne restait plus que 5 % de blastes.
Le 3 NOVEMBRE, le médullogramme n'était plus blastique.
Le 14 NOVEMBRE, il confirme l'état de rémission.

La première réinduction est faite un mois après la rémission le 5 DECEMBRE 1972. Le traitement d'entretien est entrepris le 19 DECEMBRE, comportant PURINETHOL et METHOTREXATE.
La suite du traitement polychimiothérapique était normalement instituée jusqu'à la 6ème réinduction, sans qu'aucune complication n'ait été notée.

Le 6 AOUT 1974, après 2 ans d'évolution, l'enfant présente une rechute médullaire, qui fait entreprendre un traitement d'attaque selon le schéma 01-LA-72 de l'équipe J. BERNARD, comprenant SOLUPRED, ONCOVIN, ENDOXAN, CERUBIDINE et ASPARAGINASE en fin de cure.
La rémission est obtenue le 28 AOUT 1974.

On prévoit de refaire tous les mois une réinduction pendant 6 mois, puis, au 9ème mois, 12ème mois et ensuite tous les 6 mois, le traitement d'entretien comprenant : PURINETHOL per os et METHOTREXATE intra-musculaire.

L'enfant présente une nouvelle rechute médullaire 6 mois plus-tard.

Le médullogramme effectué le 4 MARS 1975 est envahi par 90 % de lymphoblastes.
Un nouveau traitement est entrepris comportant l'ENDOXAN (430 mg) J_1, CERUBIDINE (37 mg) $J_1 - J_2 - J_3$, CYTOSINE ARABINOSIDE : $J_1 - J_2 - J_3 - J_4 - J_5$.
L'ASPARAGINASE qui se situe en fin de cure ne peut être totalement injectée car l'nfant fait un état de choc à ce produit.

Les médullogrammes pratiqués les 17 - 20 et 26 MARS 1975 restent richement blastiques respectivement = 61 % - 80 % et 97 %.

C'est dans ce contexte d'envahissement médullaire irréductible que se déclare un épisode infectieux qui comporte en dehors de signes rhino-bronchiques, un panaris du pouce gauche avec température à 39°.

L'enfant est mise rapidement sous une antibiothérapie : KEFLIN (2 g), GENTAMYCINE (60 mg), après que les prélèvements bactériologiques aient été pratiqués. Ceux-ci reviendront négatifs.

Avant d'entreprendre un geste chirurgical, l'enfant reçoit le 20 MARS 1975 un concentré leucocytaire de $3,1 \times 10^{10}$ leucocytes normaux, qui entrainera une chute de la température de 39° à 37°5 et une montée de la polynucléose supérieure à 1000 / mm3. Quelques heures plus tard, la fièvre est à 39°, le panaris est incisé.

Une nouvelle transfusion de leucocytes le 21 MARS, apportera $1,5 \times 10^{10}$ leucocytes normaux.
La fièvre reviendra les heures suivantes à 37°, la polynucléose par contre ne sera pas augmentée.

Le 22 MARS : la 3ème transfusion de leucocytes de 2,7 X 10^{10} leucocytes normaux maintiendra la température en-dessous de 37°5, mais n'aura aucun effet sur la polynucléose circulante.

Le 24 MARS : une 4ème transfusion de leucocytes de 2,1 X 10^{10} leucocytes normaux ne modifiera toujours pas la polynucléose mais maintiendra l'enfant apyrétique.

Il est à remarquer que la suppuration du panaris excisé a été augmentée par les transfusions de globules blancs.

Les transfusions de globules blancs, l'antibiothérapie et le geste chirurgical tempestif, ont permis de guérir cet épisode infectieux local.

Survenant en phase terminale d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE l'enfant décède le 18 MAI 1975, après un envahissement poly-viscéral et complications neuro-méningées.

OBSERVATION N° 2.

N... Jean-Luc
Né le : 14 FEVRIER 1961

2ème enfant d'une fratrie de 3, chez lequel on ne relevait aucun antécédent, en dehors de convulsions hyperpyrétiques, des angines fréquentes vers l'âge de 3 ans et une hépatite virale à 8 ans.

Le début de la maladie peut être fixé en SEPTEMBRE 1970, Jean-Luc était alors âgé de 9 ans.

A la suite d'un épisode infectieux urinaire, l'état général s'altère. Une pâleur, une asthénie et surtout la découverte d'une importante hépatomégalie et d'une splénomégalie avec polyadénopathies, font suspecter une hémopathie.

La numération formule sanguine d'entrée montre une anémie à 2 700 000 globules rouges avec une neutropénie à 800 / mm3 et 6 % de blastes. Les plaquettes sont à 75 000 / mm3.

Le médullogramme du 24 OCTOBRE, montre une moëlle assez riche, envahie par une nappe de leucoblastes dits paralymphoblastiques à 76 %. Les différentes lignées médullaires sont assez pauvres.

Le diagnostic de LEUCOSE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE est alors posé et le traitement d'attaque est institué, qui comportera :
Corticothérapie (SOLUPRED : 2 mg / KG), ONCOVIN (1 mg / m2 de surface corporelle la première semaine, puis, 2 mg / m2 de surface corporelle les semaines suivantes.
Compte-tenu de la pauvreté de la moëlle, il n'y a pas de CERUBIDINE.

Le 28 OCTOBRE 1970 :

L'enfant est en rémission hématologique.
La réinduction a lieu le 5 NOVEMBRE 1970, avec ONCOVIN - CERUBIDINE (30 mg x 2 / m2 de surface corporelle) et METHOTREXATE intrarachidien.
Le traitement d'entretien peut être commencé à partir du 21 NOVEMBRE. Il associe : PURINETHOL (15 mg / KG / J) et METHOTREXATE intramusculaire (4 mg / m2 par semaine).

Jean-Luc ne présente aucun problème jusqu'en OCTOBRE 1973 où une rechute médullaire est diagnostiquée par le médullogramme du 23 OCTOBRE 1973 qui est envahit par 50 % de blastes.

L'enfant est traité selon le protocole LA-72, qui associe, en dehors du SOLUPRED (2 mg/KG), de l'ASPARAGINASE de J_1 à J_5 (1000 U./KG/J), ONCOVIN (1,3 mg/J), ENDOXAN (500 mg), RUBIDOMYCINE (40 mg/J), puis, cure de CERUBIDINE (15 mg), ONCOVIN (0,65 mg) et ENDOXAN (200 mg).
10 jours plus tard : 48 heures de CERUBIDINE (15 mg).
Nouvelle cure de CERUBIDINE (40 mg), ONCOVIN (1,35 mg), ENDOXAN (540 mg).

La réinduction est entreprise à partir du 5 DECEMBRE 1973.
Elle associe : CERUBIDINE, ONCOVIN, ENDOXAN toujours associés au SOLUPRED.

JANVIER 1974 :

Jean-Luc représente une rechute méningée isolée sans rechute médullaire.
Les radiographies de la colonne dorsale montrent une trame osseuse ostéoporotique.
Une cure de radiothérapie est entreprise jusqu'au 12 AVRIL 1974.

EN MAI 1974 :

Une deuxième rechute médullaire est diagnostiquée au cours d'un médullogramme pratiqué en vue d'une réinduction.
Le traitement comporte : VINCRISTINE (2,6 mg), ENDOXAN (520 mg), CYTOSINE ARABINOSIDE (125 mg) et ASPARAGINASE (40 000 U.), ce, pendant 3 jours.

L'état de la moëlle ne s'est pas amélioré (30 MAI 1974).
Ce protocole est arrêté et l'on choisit le protocole des rechutes 71 à pratiquer une fois par mois pendant 3 mois et qui comporte : ENDOXAN (600 mg), RUBIDOMYCINE (2 mg/KG) J_1 et RUBIDOMYCINE pendant 2 jours (2 mg/KG).

De J_1 à J_5, l'enfant reçoit également de la CYTOSINE ARABINOSIDE (100 mg / m2) en sous-cutané.

EN JUIN 1974 :

L'enfant a une moëlle très pauvre, proche de l'aplasie, qui ne contient plus de cellules blastiques,

La numération formule précise une neutropénie importante et durant ce mois de JUIN, un épisode infectieux de septicémie à Staphylocoque est diagnostiquée, le 11 JUIN 1974.
Le traitement antibiotique associant : PENICLINE (8 g), KEFLIN (3 g), KANAMYCINE (300 mg) en intra-veineux permet de juguler cette septicémie.

PUIS, EN JUILLET 1974 :

La moëlle reste assez pauvre, mais se montre envahie par 18 % de blastes.

Une deuxième cure, selon le protocole de rechute 1971, est instituée. A la suite de cette dernière, un épisode infectieux important se déclare.

Le 29 JUILLET 1974, Jean-Luc présente une température à 39°, sans aucun foyer infectieux cliniquement décelable.
La numération formule précise une neutropénie extrême inférieure à 100 / mm3.

Au bout de 3 jours, la fièvre reste à plus de 40°, les prélèvements bactériologiques, les hémocultures en particulier, restent négatifs.

L'antibiothérapie : GENTALLINE (40 mg) intra-veineuse et PENICLINE intra-veineuse (8 g) est sans effet sur cette fièvre.
La gravité de l'état général avec troubles de conscience confinant au coma, conduit à pratiquer 3 transfusions de leucocytes.

LE 2 AOUT 1974 :

$1,6 \times 10^{10}$ leucocytes normaux ne modifient pas pratiquement la fièvre.

La numération formule est améliorée depuis le 1er AOUT avec 2 450 leucocytes dont 40 % de polynucléaires.
La polynucléose passera de 1 500 à 7 000 polynucléaires / mm3 après la transfusion de leucocytes.

Une nouvelle transfusion de $1,6 \times 10^{10}$ leucocytes normaux, le 6 AOUT , une dernière transfusion de $0,8 \times 10^{10}$ leucocytes normaux maintiendra cette polynucléose qui correspond très probablement à une sortie d'aplasie (médullogramme du 10 AOUT 1974).
La fièvre persistera jusqu'au 14 AOUT I974.

DEBUT SEPTEMBRE 1974 :

La moëlle est de richesse moyenne avec une bonne représentation de la lignée granuleuse et une réaction normo-blastique.
La blastose est inférieure à 2 %. La moëlle est donc en rémission.

L'état général s'améliore et l'enfant est apyrétique. Cette amélioration n'est que transitoire car sur le plan radiographique et sur le plan clinique, l'état pulmonaire de Jean-Luc devient préoccupant.
De nombreux foyers parenchymateux deviennent visibles et un épanchement pleural se dessine à partir du 19 AOUT. Une cardiomégalie importante fait suspecter un épanchement péricardique.
Une corticothérapie est instituée.

LE 16 SEPTEMBRE 1974 :

Un tableau de tamponnade conduit à pratiquer une ponction péricardique, qui ramène un liquide sanglant sans germe.
Les diurétiques amélioreront progressivement l'état cardio-pulmonaire, à partir du 3 OCTOBRE. L'enfant est en rémission.

Une rechute médullaire début NOVEMBRE précipitera une évolution fatale de l'enfant qui décédera le 18 NOVEMBRE 1974.

EN RESUME :

Episode infectieux d'étiologie indéterminée avec foyer pulmonaire survenant en phase terminale d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE compliquée d'un tableau de myocardite et de péricardite, mis sur le compte de la chimiothérapie : CERUBIDINE.

OBSERVATION N° 3.

L... Joachim
Né le : 2 AVRIL 1967

2ème enfant d'origine espagnole, d'une fratrie de 3.
Les seuls antécédents notables se limitaient à 3 crises convulsives hyperpyrétiques survenues au cours de l'année 1970, quand le 24 MAI 1972, à l'âge de 4 ans et 11 mois, l'enfant est hospitalisé dans le Service du Professeur ALISON.

A l'examen d'entrée : on note une baisse de l'état général importante, avec pâleur, asthénie, dyspnée.

On relève une hépato-splénomégalie à 3 travers de doigts et une ulcération péri-buccale de 1 cm de diamètre de la lèvre inférieure, d'allure herpétique.

La numération formule révèle une anémie importante à 1 300 000 de globules rouges avec une neutropénie à 2 900, dont 667 polynucléaires et 78 000 plaquettes.

LE 25 MAI 1972 :

Un médullogramme confirme le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE avec un envahissement à 95 % de la moëlle par des blastes paralymphoblastiques.

Après transfusion de sang frais, le traitement d'attaque est institué comportant : RUBIDOMYCINE (45 mg), ONCOVIN (0,75 mg), METHOTREXATE intra-rachidien (6 mg), et ASPARAGINASE intramusculaire (18 000 U.).

L'aplasie médullaire avec disparition des blastes de la moëlle est rapidement obtenue (13 JUIN).

L'apparition d'une fièvre à 40°, sans foyer localisé, en dehors de l'ulcération péri-buccale, qui devient de plus en plus importante, fera instituer, après prélèvements multiples, bactériologiques, une antibiothérapie avec AMPICILLINE. Les hémocultures seront négatives, mais un Pseudomonas aeruginosa sera retrouvé au niveau des lésions cutanéo-muqueuses.

La leuconeutropénie est importante et elle le restera jusqu'au 15 JUIN.
Puis, la numération formule s'améliorera, alors qu'un bourgeonnement de la plaie péri-buccale apparaîtra.

Une réaction allergique à l'AMPICILLINE fera remplacer cette dernière par des Cyclines.
L'état général s'améliore mais reste précaire.

La radiothérapie préventive est entreprise entre le 4 JUILLET et le 18 JUILLET.

Le traitement d'entretien est débuté avec PURINETHOL après qu'un médullogramme début JUILLET confirme l'état de rémission.
La moëlle reste toutefois pauvre.

La première réinduction qui devait avoir lieu en JUILLET 1972 est repoussée en raison d'un probable contage varicelleux.

Cette réinduction est pratiquée. Elle comporte :
CERUBIDINE (18 mg), ONCOVIN (0,75 mg), METHOTREXATE intra-rachidien (6 mg).

Une leuconeutropénie importante en résulte qui facilite très certainement l'incident infectieux pulmonaire à type de Pneumopathie de la base gauche. Les hémocultures sont négatives.
Cette pneumopathie prend un caractère trainant et fera rechercher en vain une étiologie virale. Les recherches de Pneumocystis carinii seront également négatives.

Cette localisation infectieuse d'origine X..., associée à un mauvais état général, évoluant sur cette leuconeutropénie, fera reculer la deuxième réinduction. Les signes pulmonaires d'ailleurs s'accentuent à partir du 24 OCTOBRE, après une phase d'amélioration transitoire, un épanchement pleural gauche apparait. Les hémocultures demeurent toujours négatives et un Pseudomonas aeruginosa est relevé dans le prélèvement de crachat.

Un traitement antibiotique débutant avec MEGOXINE per os sera complété par l'administration intra-veineuse de GENTALLINE puis de LINCOCINE.

Durant tous ces événements infectieux, la moëlle restera en rémission mais pauvre, sous-tendant une leuconeutropénie souvent inférieure à 1000 / mm3.

La deuxième réinduction sera de ce fait, repoussée jusqu'en DECEMBRE 1972.

Jusqu'en AVRIL 1974, la suite du traitement chimiothérapique ne pourra être entrepris qu'avec prudence, à raison de demi-doses, du fait de numérations formules sanguines limites. De nombreuses transfusions de globules rouges seront nécessaires.

Le 23 AVRIL 1974, une localisation testiculaire droite apparait sans rechute médullaire.
Un traitement local radiothérapique entraine une rémission clinique satisfaisante et un état de thrombopénie et de granulopénie qui ne sera pas compliqué.

EN SEPTEMBRE 1974 :

La sixième réinduction pourra être faite, à moitié de la dose.

EN NOVEMBRE 1974 :

L'enfant subit une rechute médullaire avec envahissement de la moëlle par 95 % de blastes.

Le traitement d'attaque est alors modifié et l'on suit le protocole 08-LA-74, de l'équipe J. BERNARD de SAINT-LOUIS avec SOLUPRED (60 mg), ONCOVIN (1,3 mg), ENDOXAN (230 mg) et CERUBIDINE (17 mg).

Une cure de consolidation est entreprise le 19-20 et 21 DECEMBRE.

Le 27 DECEMBRE 1974,

L'enfant est en rémission, mais dans un état d'aplasie médullaire important. Les ulcérations cutanéo-muqueuses réapparaissent et s'étendent, gagnant les narines, la langue et la joue gauche.

Après une nouvelle cure le 3-4 et 5 JANVIER I975 associant : ONCOVIN (12 mg), ENDOXAN (230 mg), CERUBIDINE (17 mg), un épisode infectieux avec température à 40° se déclare, le 6 JANVIER I975. Les prélèvements bactériologiques et notamment cutanés sont stériles. Les hémocultures sont négatives. Il n'y a pas de signe en foyer.

Une antibiothérapie est alors instituée, comportant l'AMPICILLINE à 3 g / 24 heures, mais la fièvre persiste en plateau à 40° entre le 10 et le 14 JANVIER I975, malgré l'adjonction de GENTALLINE, GENTAMYCINE intra-veineuse à partir du 9 JANVIER à raison de 60 mg par jour.

L'état général de l'enfant s'altère très rapidement avec une asthénie très marquée confinant à la prostration.

LE 14 JANVIER 1975 :

L'antibiothérapie est modifiée, l'enfant est mis sous COLIMYCINE (1 million/J) et GENTAMYCINE.

Devant la résistance de ce syndrome infectieux à cette nouvelle antibiothérapie, le mauvais état général et la leuconeutropénie extrême (inférieure à 500 / mm3) depuis le début de l'épisode, on décide de transfuser des globules blancs.

LE 14 JANVIER 1975.

L'enfant est fébrile à 39°, l'état général est très altéré. Une transfusion de leucocytes de 1 X 10^{10} globules blancs normaux, n'entraine aucune modification de la polynucléose mais la température chute à 37° pendant quelques heures.

LE 15 JANVIER :

La fièvre est de nouveau à 40°. Une transfusion de 1,9 X 10^{10} globules blancs normaux, contrôlera cette fièvre pendant quelques heures, mais la numération formule ne sera pas modifiée.

LE 16 JANVIER :

1,2 X 10^{10} leucocytes normaux entrainent à nouveau une déferves-cence, qui, cette fois, persistera et la neutropénie augmentera pour dépasser 1000 / mm3.

L'enfant semble sortir de son aplasie médullaire et le médullo-gramme du 28 JANVIER 1975, confirmera cette sortie d'aplasie en montrant une moëlle de richesse moyenne avec toutefois une blas-tose persistant à 11 %.

Une 3ème cure associant : CERUBIDINE, ENDOXAN, ARACIDINE et ASPARAGINASE sera répétée mensuellement et entrainera une rémis-sion en MARS.
Mais celle-ci ne sera que de courte durée et, en AVRIL, une rechute médullaire avec envahissement rapide du sang périphérique compliquée d'accidents hémorragiques fréquents et d'une anémie post-traumatique avec état de choc hémorragique, précipitera l'enfant vers le décès qui aura lieu le 29 MAI 1975.

EN RESUME :

Episode infectieux indéterminé, cliniquement et bactériologiquement, en phase préterminale d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE. 3 transfusions de leucocytes ont permis de contrôler l'infection. La sortie d'aplasie mit fin à cet épisode.

OBSERVATION N° 4.

A... Sarah
Née le : 11 AVRIL 1972

Cette enfant ne présente aucun antécédent particulier jusqu'en DECEMBRE 1974, où à l'âge de 2 ans et 9 mois, elle est hospitalisée dans le Service des GRANDS ENFANTS du professeur ALISON.

Elle présente une baisse de l'état général avec des troubles hémorragiques à type d'épistaxis, de gingivorragies et d'hématomes associés à un syndrome infectieux important comportant une température à 40°, sans signes de localisation.

A l'examen d'entrée :
On retrouve une hépatomégalie à 3 travers de doigts, ferme, accompagnée d'une splénomégalie et de microadénopathies. La numération formule montre une anémie à 2 500 000, une hypoplaquettose importante à 20 000 et une hyperleucocytose à 29 000 globules blancs, dont 30 % sont des cellules blastiques et 4 % seulement de polynucléaires.

Le médullogramme du 9 DECEMBRE 1974 confirme le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE avec une moëlle envahie à 95 % de macrolymphoblastes.

Un bilan bactériologique pratiqué à l'entrée permet de trouver un E. COLI dans le sang (7 DECEMBRE 1974). Ce germe est sensible à l'AMPICILLINE et à la GENTAMYCINE.

Après 48 Heures de cette antibiothérapie, la fièvre disparait et l'état général s'améliore. Cela nous permet d'entreprendre le traitement chimiothérapique selon le protocole 08-LA-74 qui associe, en plus du SOLUPRED à raison de 60 mg de l'ONCOVIN (1,20 mg), de l'ENDOXAN (240 mg), la RUBIDOMYCINE (18 mg). L'enfant reçoit au préalable 250 cc de culot globulaire.

Sous l'effet de cette première cure, la blastose sanguine diminue et disparaît le 16 DECEMBRE. En même temps, s'accentue la leuconeutropénie qui devient inférieure à 100 / mm3.
L'enfant redevenant fébrile, 2 transfusions de leucocytes sont alors données le 16 et le 17 DECEMBRE. Celle du 16 DECEMBRE contient 1,3 X 10^{10} globules blancs normaux.
Aucun effet n'est noté sur la numération formule une heure après la transfusion. Celle du 17 DECEMBRE contient 2,2 X 10^{10} leucocytes normaux. Elle est également sans effet sur la numération formule.

A partir du 18 DECEMBRE, l'état général se dégrade, la fièvre apparaît et dépasse 38°. Aucune localisation infectieuse n'est notée.

Au 12ème jour de l'antibiothérapie efficace sur l'E. Coli mais qui ne semble plus l'être sur l'épisode infectieux, on décide de pratiquer de nouvelles transfusions de leucocytes.

Le 20 DECEMBRE 1974 une transfusion de 2,9 X 10^{10} leucocytes normaux n'entraine aucune modification de la polynucléose. Une apyrexie de quelques heures est notée.

LE 21 DECEMBRE I974 :

Alors que la fièvre était revenue à 39° la transfusion de $2,1 \times 10^{10}$ leucocytes normaux entraine une petite défervescence et une montée des polynucléaires, inférieurs à 500 toutefois.

LE 22 DECEMBRE :

Il n'y a pas de transfusion de leucocytes et la fièvre remonte à 40°

Le 23 DECEMBRE :

Une nouvelle transfusion de leucocytes de $2,5 \times 10^{10}$ leucocytes est mal supportée par l'enfant qui présente des frissons et un choc, ce qui oblige à arrêter la transfusion.
L'enfant reçoit le lendemain, le 24 DECEMBRE, une nouvelle transfusion de leucocytes sous HYDROCORTISONE, $2,1 \times 10^{10}$ leucocytes normaux, qui seront bien acceptés mais qui n'entraineront aucune modification ni de l'état clinique ni de la polynucléose qui restera inférieure à 200 / mm3.
Un arrêt de 24 heures de l'antibiothérapie est alors décidé afin de permettre la réalisation d'un nouveau bilan infectieux. On apprend en effet, la présence d'un Klebsiella pneumoniae dans les hémocultures du 20 DECEMBRE.

Le 25 DECEMBRE l'enfant reste fébrile et l'état général est précaire.

Le 26 DECEMBRE, apparaissent des signes pulmonaires.

Le 27 DECEMBRE I974 :

Une nouvelle transfusion de leucocytes toujours sous HYDROCORTISONE est bien supportée. Elle apporte $2,2 \times 10^{10}$ leucocytes normaux, et l'enfant n'est pas fébrile. La polynucléose dépasse 1000 / mm3.

LE 28 DECEMBRE 1974 :

La température reparaît. Les résultats des hémocultures du 24 confirment la présence du Klebsiella pneumoniae et l'inefficacité de l'antibiothérapie préalable : AMPICILLINE - GENTAMYCINE.
L'enfant reçoit alors de la STREPTOMYCINE (350mg) et de la COLIMYCINE (700 mg), puis, 4 jours plus tard : TOBRAMYCINE, NEGRAM, dont le pouvoir bactéricide apparaît le meilleur.

L'enfant devient alors rapidement apyrétique et la polynucléose reste supérieure à 1 000 / mm3. L'état général se restaure, les signes pulmonaires s'amendent. L'épisode infectieux semble maitrisé.
Ceci, grâce à l'antibiothérapie qui est devenue efficace et aux transfusions de leucocytes qui ont permis d'attendre la sortie d'aplasie qui est confirmée par le médullogramme du 15 JANVIER.

L'amélioration de l'état clinique et hématologique après guérison de cette septicémie à Klebsiella pneumoniae permettra d'instituer une cure de consolidation entre le 16 et le 18 JANVIER 75, comprenant de l'ENDOXAN (160 mg) et RUBIDOMYCINE (12 mg), ONCOVIN (0,90 mg), SOLUPRED (45 mg).
La moëlle restera en rémission mais s'appauvrira (médullogramme du 22 JANVIER). Une leuconeutropénie sera retrouvée à la numération formule inférieure à 1000 / mm3.

La cure d'ASPARAGINASE qui est débutée, ne pourra être alors terminée car apparaîtra à partir du 27 JANVIER une fièvre avec des signes bronchiques. Les radiographies pulmonaires objectivront des images bilatérales inhomogènes parahilaires. Les prélèvements de sang et de l'expectoration seront négatifs.
La TERRAMYCINE entrainera l'apyrexie, une amélioration progressive de l'état général et la numération formule permettra de terminer la cure d'ASPARAGINASE entre le 9 et le 17 FEVRIER 1975.

L'enfant subira ensuite une irradiation cérébrale associée à un traitement intra-thecal associant METHOTREXATE - ARACITINE CYTOSINE et DEPOMEDROL, ce, une fois par semaine, pendant 6 semaines. Le PURINETHOL sera également commencé.

L'évolution sera émaillée de plusieurs incidents infectieux d'ordre pulmonaire qui accentueront les images initiales, à type de trainées hilifuges, parahilaires, évoquant la possibilité d'infestation par un pneumocystis carinii. Ce dernier sera recherché avec soin et ne sara pas retrouvé. Un bilan virologique, à la recherche notamment d'un cytomégalo-virus sera également négatif.

Après une maladie ourlienne qui a guéri sans problème en MARS 1975 une accentuation du syndrome pulmonaire aura lieu après la première réinduction en AVRIL 1975. Une bronchoscopie mettra en évidence une bronchite segmentaire avec sténose modérée du lobe supérieur droit (DR. A. KLEPPING). Les prélèvements bactériologiques pratiqués lors de cette dernière reviendront négatifs tant sur le plan bactérien que sur le plan parasitaire.

La moëlle restera en rémission mais la polynucléose restant faible, il est décidé d'exclure du traitement des réinductions l'ENDOXAN et du traitement d'entretien le PURINETHOL et le METHOTREXATE qui sont remplacés par CYTOSINE-ARABINOSIDE (100 mg / m2 soit 2 mg sous-cutanés).
La deuxième réinduction sera conduite avec CERUBIDINE (30 mg/m2).

Actuellement, l'enfant est toujours en rémission.

EN RESUME :

Septicémie avec foyer pulmonaire à Klebsiella pneumoniae, dans les premières semaines d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE, contrôlée par une Antibiothérapie adaptée et transfusions leucocytaires.

OBSERVATION N° 5.

L... Sylvie
Née le : 9 SEPTEMBRE 1960

Cette enfant âgée de 15 ans est hospitalisée pour des malaises survenus à 2 reprises et ayant entrainé une chute.
L'origine gynécologique ayant été suspectée, une orientation chirurgicale sera donnée à son hospitalisation dans un premier temps. Une coelioscopie pratiquée innocentera la sphère génitale.
Devant cette anémie de cause non chirurgicale, l'enfant est adressée dans le service du Professeur CORTET de MEDECINE I, le 11 JUIN 1975.

Il n'y a aucun antécédent particulier sur le plan familial, collatéral et personnel. On retient une épistaxis survenue quelques jours avant l'hospitalisation et l'absence de toute hémorragie extériorisée.

A l'examen d'entrée :
L'enfant est pâle, asthénique, les organes hématopoéitiques sont normaux, aucun signe douloureux articulaire n'est noté. Toutefois, on relèvera la constitution d'un phlegmon au niveau de l'avant-bras gauche, à la suite de la pause d'un cathéter intra-veineux en urgence.

La numération formule, en dehors de l'anémie, en partie contrôlée par les transfusions de sang, relèvera la présence d'une leuconeutropénie entre 500 et 1 000.

Le médullogramme pratiqué le 11 JUIN I975 permettra de porter le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE, stade IV prolymphocytaire.

Avant de débuter la chimiothérapie selon le protocole 08-LA-74 de l'équipe J. BERNARD, on décidera de régler le problème infectieux cutané, ce, d'autant qu'une fièvre à 38° s'allume à partir du 10 JUIN 1975. Les prélèvements bactériologiques relèvent la présence d'un Staphylocoque doré pathogène au niveau de l'avant-bras. Les hémocultures restent toutes négatives. L'enfant reçoit de la STAPHYLOMYCINE à raison de 3 g/J entre le 13 et le 19 JUIN, puis de l'AMPICILLINE à 4 g/J, puis 10 g/J à partir du 24 JUIN, date à laquelle est associée de la GENTAMYCINE à raison de 160 mg intra-veineuse par jour. Enfin, le pouvoir bactéricide de la souche isolée permet de choisir le CLOXIPEN (4 g/J) entre le 27 et le 30 JUIN.

LE 14 JUIN 1975 :

L'enfant est confiée aux chirurgiens pour un drainage de ce phlegmon de l'avant-bras gauche. L'enfant reste fébrile, son état général est précaire et sa numération formule précise toujours une leuconeutropénie. Cette évolution conduit à prescrire des transfusions de leucocytes.

Le 23 et le 24 JUIN : elle reçoit respectivement : 2,4 et 2,1 X 10^{10} globules blancs normaux. On est au 13ème jour de fièvre et celle-ci n'est pas modifiée par ces transfusions de blancs, la polynucléose reste également inférieure à 1 000 / mm3.

Cependant, localement, on observe un lachage des sutures correspondant très vraisemblablement à un afflux des leucocytes transfusés. L'état général alors s'améliore, ce qui permet d'instituer le traitement d'attaque, qui associe : SOLUPRED (2 mg/KG), ONCOVIN (2,5 mg), RUBIDOMYCINE (30 mg).

Cliniquement, la fièvre disparaît. La blastose sanguine chute progressivement pour disparaître le 10 JUILLET 1975, date à laquelle un médullogramme ne retrouve plus de cellules blastiques.

La rémission se maintient grâce à une cure de consolidation le 16 JUILLET, qui associe : ONCOVIN (2,5 mg), RUBIDOMYCINE (30 mg) SOLUPRED (2 mg/KG) et ASPARAGINASE (5 000 U./J. pendant 6 jours.

Une radiothérapie préventive est instituée entre le 19 AOUT et le 4 SEPTEMBRE, pour une dose de 2 400 rads, puis le traitement d'entretien est débuté avec, une fois par semaine, pendant 6 semaines, METHOTREXATE intra-rachidien et PURINETHOL (1 comprimé 1/2 par jour).

L'enfant est toujours en rémission actuellement.

EN RESUME :

LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE chez une enfant de 15 ans qui présente en période d'invasion, un épisode infectieux localisé, type phlegmon, secondaire à la pose d'un cathéter.
Contrôle local de cette infection par soins chirurgicaux et transfusions de leucocytes sous couverture d'antibiotiques qui permet d'entreprendre la thérapeutique d'induction. Après une phase d'hypoplasie thérapeutique courte, mise en rémission et guérison de l'épisode infectieux.

OBSERVATION N° 6.

P... Corinne
Née le : 21 SEPTEMBRE 1964.

Cette enfant ne présente aucun antécédent notable jusqu'en AOUT 1973, où devant un état d'asthénie, des ecchymoses spontanés et un état fébrile, elle est hospitalisée au CENTRE G.F. LECLERC (Service du Professeur GUERRIN).

A l'examen :
On découvre des polyadénopathies cervicales bilatérales et sus-claviculaires gauches, une rate qui déborde à 3 travers de doigts.

La numération formule précise un état d'anémie à 3 700 000 avec une hypoplaquettose importante à 40 000.

Un médullogramme est pratiqué qui révèle un envahissement diffus de toutes les lignées par des lymphoblastes.

On institue une chimiothérapie : ONCOVIN associé au SOLUPRED.
Après un mois, un contrôle hématologique relève 3 100 000 globules rouges, 400 globules blancs et 45 000 plaquettes.
Le médullogramme précise une aplasie myéloïde et un envahissement blastique persistant avec 67 % de blastes. On est en présence d'une forme aplasique particulièrement résistante à l'ONCOVIN.
On rajoute, de ce fait, de l'ADRIAMYCINE à raison de 10 mg/Jour pendant 4 jours et on reprend l'ONCOVIN.
La rémission est ainsi obtenue au mois de NOVEMBRE.

Le médullogramme du mois de NOVEMBRE montre une moëlle pauvre mais en rémission. L'état sanguin périphérique est bon avec 4 100 000 globules rouges, 3 860 globules blancs, sans blastes, et 175 000 plaquettes.

Un traitement de consolidation est institué avec : PURINETHOL : 1 comprimé par jour et METHOTREXATE : 5 mg X 2/semaine en intra-musculaire et 10 mg/semaine en intra-rachidien pendant 7 semaines.

La mauvaise tolérance hématologique, en particulier par une leucopénie, fait arrêter le PURINETHOL du 21 DECEMBRE au 3 JANVIER 1974.

Durant le mois de JANVIER, se pose le problème d'une localisation méningée. Une irradiation de l'axe cérébral et du cerveau, à raison de 2000 rads sera alors entreprise entre le 27 JANVIER et le 12 FEVRIER 1974.

EN MARS 1974 :

L'enfant est en rémission après 2 cures d'ADRIAMYCINE et d'ONCOVIN, un traitement de consolidation : METHOTREXATE, PURINETHOL et une irradiation cérébrale à la suite d'une rechute méningée.
La moëlle est alors pauvre mais en rémission.
Jusqu'en MAI 1974, aucune complication n'est notée et l'enfant reste en rémission.

LE 20 MAI 1974 :

L'enfant est à nouveau hospitalisée dans un tableau hyperfébrile. Elle présente des signes infectieux au niveau de l'articulation du genou gauche, survenant 8 jours après une otite et cette articulation est immobilisée par un plâtre. La chimiothérapie est arrêtée. La ponction de genou révèle la présence d'un staphylocoque pathogène à la culture, sensible au KEFLIN et GENTAMYCINE.

Par ailleurs, l'état hématologique du sujet est bon puisque le médullogramme du 8 MAI montre une moëlle riche, en rémission, avec une réaction érythroblastique importante.
Depuis le 20 MAI, l'enfant reçoit de la GENTAMYCINE (80 mg/J.) et du KEFLIN (3 g/J.).

Après une semaine de cette antibiothérapie, théoriquement efficace, sur le Staphylocoque doré isolé, on décide de transfuser des leucocytes.

LE 28 MAI 1974 :

Un apport de $1,2 \times 10^{10}$ leucocytes entraine une discrète défervescence passagère.
Une nouvelle transfusion le 30 MAI de $1,2 \times 10^{10}$ a un effet remarquable, et sur l'état général qui est transformé, et sur la fièvre qui chute. Une amélioration locale sensible est notée.

Deux nouvelles transfusions le 1er et le 5 JUIN 1974, respectivement de 0,9 X 10^{10} et de 0,7 X 10^{10} leucocytes normaux renforcent cet état favorable et l'enfant reste apyrétique après le 6 JUIN.

L'état local et général s'améliora progressivement et dès le 12 JUILLET, on note la disparition complète de ce syndrome infectieux, une ankylose du genou sera séquellaire.

Sur le plan hématologique :
Les transfusions de blancs n'ont entrainé aucune ascension de la polynucléose. La chimiothérapie est reprise après le 28 JUIN avec une nouvelle cure d'ONCOVIN et METHOTREXATE.

EN AOUT 1974 :

Une rechute médullaire est diagnostiquée à la suite du contrôle du médullogramme le 29 AOUT, avec 93 % de blastes et l'absence totale de lignée normale.
Le traitement d'attaque est repris : CORTICOTHERAPIE - ONCOVIN - ADRIAMYCINE.
Cette polychimiothérapie met l'enfant dans un état de leuconeutropénie importante et le 16 SEPTEMBRE, apparaît une nouvelle fois de la fièvre et des signes locaux au niveau du genou gauche.
Une nouvelle ponction de l'articulation ramène un Staphylocoque pathogène, le 27 SEPTEMBRE, alors que la moëlle reste envahie, malgré le traitement. Le 30 SEPTEMBRE, il reste encore 21 % de blastes au médullogramme.
Des transfusions de leucocytes sont fournies en appui d'une antibiothérapie théoriquement efficace.

Le 19 SEPTEMBRE, l'enfant reçoit 1,7 X 10^{10} leucocytes normaux et le 20 SEPTEMBRE il reçoit 2,1 X 10^{10}.

Un effet est remarqué et sur l'état local et sur l'état général avec une température qui est maintenue autour de 37°.

Le 21 SEPTEMBRE : 1,1 X 10^{10} leucocytes permet de maintenir l'amélioration locale et générale.
Cette amélioration ne sera que transitoire, car l'état hématologique du sujet ne fait qu'empirer, l'envahissement médullaire s'accentue, des blastes sont retrouvés dans le sang périphérique.

LE 20 OCTOBRE :

Apparaissent des complications neurologiques à type de diplégie faciale, des polyadénopathies cervicales, une splénomégalie.

L'état hématologique avec 1 700 globules blancs et moins de 100 000 plaquettes, 100 % de blastes est catastrophique.

EN NOVEMBRE I974 :

L'enfant est revue et est hospitalisée pour un tableau hyperfébrile à 40° avec des douleurs abdominales, des troubles digestifs à type de diarrhée et vomissements.
Mise sous KEFLIN à raison de 2 grammes /jour, on assiste à une chute de la température de façon transitoire.

Les 12 et 13 NOVEMBRE : deux transfusions de leucocytes à raison de 1,8 X 10^{10} et 2,8 X 10^{10} leucocytes normaux entraient une défervescence passagère, mais l'état de l'enfant s'altère de plus en plus, et elle chute dans un coma le 17 NOVEMBRE.
L'enfant quittera le Service pour décéder quelques heures plus-tard.

EN RESUME :

LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE difficilement contrôlée par la chimiothérapie qui a présenté 3 épisodes infectieux dans les derniers mois de son histoire.

- Le premier épisode articulaire fut remarquablement contrôlé par une antibiothérapie adaptée et 4 transfusions leucocytaires.
- Le deuxième épisode amélioré
- Le troisième épisode : en phase pré-mortem ne tirera aucun bénéfice dans les transfusions.

OBSERVATION N° 7.

P... Amélie (Groupe B Rhésus positif)
Née le : 5 MAI 1971

Cette enfant âgée de 3 ans et 7 mois, sans antécédents familiaux et personnels particuliers, présente une baisse de l'état général avec douleurs articulaires au niveau du genou en DECEMBRE 1971.

Elle est hospitalisée le 4 JANVIER 1975, dans le Service des ENFANTS MALADES, dans un tableau infectieux avec température à 40°, pâleur, épistaxis. Une plaie du cuir chevelu, post-traumatique est notée à l'entrée.

Une numération formule précise une anémie à 1 900 000 globules rouges, une neutropénie de 6 600 globules blancs avec 5 % de polynucléaires et une hypoplaquettose à 4 000. On retrouve également dans le sang périphérique une blastose à 48 %.

Le médullogramme pratiqué confirme le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE avec un envahissement médullaire de 85 % de blastes, forme non tumorale, non hyperleucocytaire.

D'emblée, se pose le problème de cet état infectieux avec une température à 40°, tenace, sans aucun signe de localisation, en dehors de cette plaie cutanée.

Jusqu'au 8 JANVIER 1975, l'enfant reçoit de l'AMPICILLINE (2 g/J), de la GENTAMYCINE (40 mg) sans aucun effet.

Le 8 JANVIER :
Est pratiquée une transfusion de globules blancs de 0,6 X 10^{11}, concentration provenant de malade porteur de Leucémie Myéloïde chronique, de groupe A Rhésus +.

24 Heures plus tard : la fièvre a disparu.
La numération formule contrôlée seulement après 48 heures montrera 1 800 polynucléaires et une disparition de la blastose sanguine périphérique sera notée alors qu'aucune chimiothérapie n'était encore pratiquée.

Après 3 jours d'apyrexie, on institue le traitement polychimiothérapique, associant : RUBIDOMYCINE (16 mg), VINCRISTINE (0,7 mg) CORTANCYL (70 mg).
L'antibiothérapie pratiquée à partir du 20 JANVIER est ensuite modifiée par KEFLIN (1,6 g/J), GENTAMYCINE (40 mg), ce, pour 6jours.

La reprise de la fièvre fait pratiquer de nouveaux prélèvements bactériologiques le 14 JANVIER 1975 (un pseudomonas aeruginosa est retrouvé au niveau du cuir chevelu.
Le 17 JANVIER, les hémocultures mettent en évidence le même type de Pseudomonas aeruginosa.

L'antibiothérapie est modifiée l'enfant reçoit de la GENTAMYCINE (40 mg/J) associée à la COLIMYCINE (75 000 U./J.) puis du PYOPEN à raison de 6 g / J., et ce, jusqu'au jour où les hémocultures sont connues.

En même temps, le médullogramme du 13 JANVIER, renseigne sur la pauvreté de la moëlle. Celle-ci restera proche de l'aplasie avec quelques blastes jusqu'à la fin JANVIER.

La fièvre persistante après 24 heures de dernière association antibiothérapique de PYOPEN - GENTAMYCINE, fait pratiquer une nouvelle transfusion de leucocytes de concentration $0,5 \times 10^{11}$ provenant d'un donneur porteur de leucémie myéloïde chronique, de groupe A Rhésus positif.

En 24 heures, la fièvre chute, la numération formule montre une croissance de 300 à 2 000 polynucléaires et en 48 heures les hémocultures sont négativées. Seul, persiste le pyocyanique au niveau du cuir chevelu. La sortie d'aplasie se fait progressivement et à distance de cet épisode infectieux.

CONCLUSION :

Septicémie à pyocyanique à la phase initiale d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE, contrôlée par une antibiothérapie adaptée et deux transfusions de leucocytes de leucémie myéloïde chronique, l'une sur une moëlle envahie, l'autre sur une moëlle aplasique. Incompatibilité ABO entre donneur et receveur - Episode infectieux traité en pleine phase d'aplasie et à distance de la fin d'aplasie.

OBSERVATION N° 8.

C... Gilles
Né le : 21 FEVRIER 1963

Enfant qui ne présente aucun antécédent notable jusqu'en OCTOBRE 1970 où il est découvert porteur d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE, forme hyperleucocytaire.

Le traitement d'attaque par VINCRISTINE, RUBIDOMYCINE, le met en rémission à partir de DECEMBRE 1970.

15 jours après le début de celle-ci, une rechute méningée fait entreprendre une thérapeutique intra-thécale avec METHOTREXATE associée au traitement de rechute.

EN FEVRIER 1971 :

Au cours de la deuxième réinduction, le LCR est toujours blastique, la moëlle est par contre en rémission.
On entreprend une thérapeutique avec METHOTREXATE intra-rachidien.
On constate alors que la blastose du LCR persistera jusqu'au mois de MAI 1971, date à laquelle est entreprise une irradiation du système nerveux central : 1 000 rads.

EN AOUT 1971 :

Une rechute médullaire se révèle par une blastose périphérique 68 % de 6 800globules blancs. L'état général décline et l'enfant est fébrile, présente un purpura, des ecchymoses et une petite hépatosplénomégalie.

Un nouveau protocole thérapeutique est alors institué associant : ENDOXAN, RUBIDOMYCINE, CYTOSINE-ARABINOSIDE, ASPARAGINASE et CORTANCYL.

Une aplasie médullaire en résulte avec une leuconeutropénie périphérique très importante. Quelques jours après le début de cette aplasie le 19 AOUT 1971, l'enfant présente une fièvre à 40° malgré l'antibiothérapie préalable : BACTRIM per os, puis TOTAPEN (5 g / J.) et KANAMYCINE (400 mg).

Après 24 heures, devant l'inefficacité de cette antibiothérapie, on pratique une première transfusion de leucocytes contenant $0,7 \times 10^{11}$ globules blancs de leucémie myéloïde chronique, de groupe B rhésus positif. La fièvre chute de 40° à 38° en 24 heures, la polynucléose atteint 2 130 / mm3 également 24 heures après. Cette fièvre disparaîtra les heures suivantes.

Une deuxième transfusion de leucocytes le 23 AOUT de 1×10^{11} globules blancs de leucémie myéloïde chronique, de groupe O + ne modifiera pas la polynucléose qui était retombée au-dessous de 1000 et ni la fièvre.
Les hémocultures du 21 AOUT signalent la présence d'un Staphylocoque doré.

LES JOURS SUIVANTS :

Alors que l'état infectieux semble jugulé, des signes pulmonaires apparaissent avec une atélectasie à la radiographie. Une défaillance cardio-respiratoire entrainera le malade les jours suivants avec énorme foyer et atélectasie du champ pulmonaire droit.

EN RESUME :

Septicémie à Staphylococque doré avec foyer pulmonaire, en phase terminale d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE.
Effet partiel des transfusions de leucocytes.

OBSERVATION N° 9.

P... Florence
Née le : 1er DECEMBRE 1972

Cette enfant ne présentait aucun antécédent familial ni personnel. Il a été diagnostiqué le 11 NOVEMBRE 1974, soit à l'âge de 11 mois 1/2, une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE devant un syndrome douloureux osseux et un tableau hémorragique avec purpura.

La numération formule révèle une pancytopénie avec 200 polynucléaires.
Le médullogramme montre un envahissement blastique.
L'enfant est traitée selon le protocole 08-LA-74, série A, doses 2 β , comprenant ENDOXAN, RUBIDOMYCINE, VINCRISTINE et CORTANCYL.

Une semaine plus tard, apparaissent une température à 38° et un panaris du pouce. La polynucléose est alors nulle.

Après 3 jours d'antibiothérapie, comportant : KEFLIN (1 g), GENTAMYCINE (30 mg), la fièvre persiste, les prélèvements bactériologiques demeurent négatifs. L'enfant reçoit une transfusion de leucocytes : 0,7 X10 ^{11} globules blancs de leucémie myéloïde non compatibles selon le groupe ABO.

L'association à un drainage chirurgical entraine une chute de la température en 48 heures. Aucun effet n'est noté par contre sur la numération formule.

Actuellement, l'enfant est en rémission.

OBSERVATION N° 10.

S... Luca

EN FEVRIER 1974, alors âgée de 6 ans, l'enfant présente une baisse de l'état général, des signes hémorragiques, une tuméfaction orbitaire.
Le point d'appel de ces constatations cliniques avait été une infection ORL.

Une anémie et une leucocytose avec forme jeune avait alors attiré l'attention.

A l'examen, on relevait :

- Une hépatosplénomégalie
- Une polyadénopathie

Sur le plan hématologique :
La numération formule montrait une anémie à 2 300 000 globules rouges, une hyperleucocytose à 18 200 dont 67 % étaient des blastes.

Un médullogramme alors pratiqué montrait une moëlle riche avec 65 % de blastes. Le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE de forme tumorale et modérement hyperleucocytaire était retenu.

La tuméfaction orbitaire correspondait à une ostéolyse orbitaire droite et on relevait par ailleurs une disjonction des sutures coronales.

Traitement d'attaque après culot plaquettaire : ENDOXAN, RUBIDOMYCINE, CYTOSINE.

La moëlle toutefois s'appauvrit et reste blastique avec 37 % de blastes. La pancytopénie s'accentue après la deuxième cure qui est entreprise 15 jours après la première.
8 jours après le début de cette seconde cure, se déclare un épisode infectieux. L'état général se dégrade. La mOëlle est pauvre et blastique.

Les divers prélèvements bactériologiques reviennent négatifs.

Une mycose buccale était au traitement antibiotique depuis plus d'un mois.

Devant cet épisode infectieux avec altération de l'état général, sans signe de localisation, sans germe mis en évidence et devant cette pancytopénie importante, avec moins de 400 polynucléaires, sont entrepris le 22 et le 23 MARS 1974, deux transfusions de leucocytes.
La transfusion du 22 MARS, contient 1 X 10^{11} leucocytes provenant d'un donneur porteur de leucémie myéloïde chronique. Aucun effet n'est observé sur la numération formule et sur la fièvre pour cette transfusion.

La seconde transfusion de leucocytes a lieu 24 heures plus tard, la concentration des de 0,8 X 10^{11} globules blancs de donneur porteur de leucémie myéloïde chronique. Le donneur était de groupe A. On observe, durant la transfusion, une poussée thermique à plus de 40°, avec des frissons. Le lendemain, la température a chuté à 37°5.
La numération formule voit augmenter la polynucléose à plus de 2 000 polynucléaires neutrophiles, et qui se maintiendra plusieurs jours.
Le médullogramme (3 AVRIL 1974) révèle la présense d'une moëlle riche et peu blastique.

Une reprise de la fièvre dès le 1er AVRIL, désarticulée, réagissant mal aux antibiotiques, n'ayant aucune cause bactériologique virale ou parasitaire, entraine une dégradation de l'état général et l'enfant, après une phase de coma et l'apparition d'un syndrome pyramidal, décède dans un tableau de cause indéterminée le 24 AVRIL 1974.

OBSERVATION N° 11.

P... Christelle
Née le : 27 AOUT I971

Cette enfant ne présentait aucun antécédent familial ni personnel, lorsqu'elle fut hospitalisée en JUILLET 1974 à l'âge de 2 ans et 11 mois, dans le Service des ENFANTS MALADES du Professeur Agrégé GRISCELLI, pour une baisse de l'état général et l'apparition d'un syndrome hématologique fait de pâleur, épistaxis et purpura.

La numération formule sanguine montrait une pancytopénie et la moëlle pratiquée le 29 JUILLET 1974, permit de porter le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE avec prédominance de macro-lymphoblastes.

Le traitement d'attaque, selon le protocole 08-LA-74 de l'équipe J. BERNARD (SAINT LOUIS), associant : VINCRISTINE (78 mg), ENDOXAN (240 mg), RUBIDOMYCINE (10 mg) et CORTANCYL (35 mg), fut entrepris dès le 30 JUILLET 1974.

48 heures après, un médullogramme révèle une moëlle hypoplasique avec encore 30 % de blastes.

Dans le sang périphérique, on note une neutropénie à moins de 300 polynucléaires neutrophiles.

7 AOUT 1974.

Un syndrome infectieux se déclare associant : une température à 39°5, un panaris de la pulpe du 3ème doigt.
L'enfant portait par ailleurs des ulcérations de la lèvre inférieure.

Des prélèvements bactériologiques sont pratiqués qui révèlent dans le sang et au niveau du panaris la présence d'un Staphylocoque doré.

Ce dernier se montre sensible à l'association KEFLIN - GENTALLINE antibiotiques que l'enfant reçoit à la dose de 1 g dans le sang pour le KEFLIN et 30 mg pour la GENTALLINE.

Après 48Heures d'antibiothérapie : la fièvre persiste.

LE 8 AOUT 1974 :

On pratique une transfusion de leucocytes de concentration : $0,4 \times 10^{11}$, provenant d'un donneur porteur d'une leucémie myéloïde chronique (donneur O+).

24 heures après : la fièvre disparaît. La polynucléose qui était nulle le 7 AOUT, est encore à 2 000 le lendemain de la transfusion. Elle persistera, supérieure à 1000 / mm3, pendant plusieurs jours. Ce jour-là, une incision chirurgicale est pratiquée, l'écoulement purulent sera augmenté après une deuxième transfusion de leucocytes pratiquée le 13 AOUT 1974, qui entrainera une remontée de la polynucléose sanguine, 450 à 1 820, et ce, pendant plusieurs jours, la quantité de polynucléaires transfusés étant de $0,8 \times 10^{11}$ globules blancs de leucémie myéloïde chronique.

Durant cet épisode infectieux, guéri par l'association des transfusions de leucocytes à une antibiothérapie adaptée et un geste chirurgical tempestif, la moëlle était hypoplasique. Cet état persistera jusqu'au 19 NOVEMBRE 1974.

OBSERVATION N° 12.

L... Christophe
Né le : 12 AVRIL 1970

A l'âge de 18 mois, on porte le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE chez cet enfant.

Il est traité selon le protocole LA-06-66.

Ce traitement sera troublé par des épisodes convulsifs, une dermatose trainante avec éosinophilie, et, par des épisodes méningés. L'ensemble de cette symptomatologie n'ayant pas jusqu'à ce jour été expliqué.

Après une varicelle en MAI 1973, suivant une réinduction, l'enfant n'est plus suivi pendant une période de plus de 6 mois. Il revient en NOVEMBRE 1973, après une suspension de son traitement spécifique par carence familiale certaine pendant plus de 6 mois. L'enfant est alors aveugle, hémiplégique et en rechute méningée et médullaire.

Le traitement comporte de l'ENDOXAN (280 mg), le 23 NOVEMBRE et le 1er DECEMBRE associé à de la VINCRISTINE (0,7 mg), du METHOTREXATE intra-rachidien tous les 4 jours et 7 séances de cobaltothérapie.
Ce traitement entraine la disparition de la blastose du LCR le 21 NOVEMBRE et une rémission médullaire dès le 30 NOVEMBRE 1973.

10 jours plus tard, un épisode infectieux se déclare avec fièvre, sans signe de localisation. Les prélèvements bactériologiques sont tous négatifs.

Après 36 heures d'antibiothérapie : AMPICILLINE (2 g/24H), GENTAMYCINE (20 mg/24H), qui se révèle inefficace, l'enfant reçoit un culot leucocytaire de $0,6 \times 10^{11}$ de globules blancs de leucémie myéloïde chronique iso-groupe A +.
La fièvre chute en 24 heures définitivement et les granulocytes passent de 736 à 3 597 / mm3.

L'évolution confirmera la rémission méningée et hématologique mais les séquelles neurologiques importantes persistent encore à l'heure actuelle.

OBSERVATION N° 13.

R... José
Né le : 28 MARS 1973

Cet enfant n'avait aucun antécédent notable jusqu'en AVRIL 1974, où à l'âge de 13 mois fut porté le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE.

L'apparition de signes hémorragiques diffus avec purpura, une hépato-splénomégalie et une polyadénopathie associés à une baisse de l'état général, font pratiquer une numération formule qui révèle une pancytopénie avec 99 % de formes jeunes.

Un médullogramme alors pratiqué montre un envahissement par des blastes. Il s'agit d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE de forme tumorale, macrolymphoblastique.

A l'entrée dans le Service :
L'état général de l'enfant est précaire, dans un coma vigil. Il est fébrile à plus de 40° et présente des signes cutanés à type de nodules et phlyctènes associés au purpura.

La numération formule rend compte d'une profonde neutropénie avec moins de 300 globules blancs /mm3.

Tous les prélèvements cutanés et sanguins mettent alors en évidence la présence d'un Staphylocoque doré.

Après transfusion plaquettaire, une antibiothérapie et une corticothérapie sont instituées : TOTAPEN (2 g) associé à la GENTALLINE (30 mg). L'inefficacité de cette thérapeutique fait pratiquer le 3 MAI 1974 une transfusion de leucocytes de 0,4 X 10^{11} globules blancs provenant d'un donneur porteur d'une leucémie myéloïde chronique non iso-groupe par rapport au malade.

En même temps, on institue la chimiothérapie avec VINCRISTINE (0,4 mg) les 4-11 et 18 MAI 1974.

L'effet de cette transfusion leucocytaire est notable sur la fièvre mais ne peut être apprécié sur la numération formule.

3 jours après, la moëlle s'appauvrit sous l'effet du traitement chimiothérapique.

6 MAI 1974 : une nouvelle transfusion de leucocytes (même quantité et même donneur) modifie la température mais n'a aucun effet sur la numération formule.

7 MAI 1974 : l'antibiothérapie initiale est modifiée.
On remplace le TOTAPEN par du KEFLIN. L'état général et infectieux de l'enfant s'améliorent progressivement.
Le médullogramme du 11 MAI 1974 est pauvre avec encore 19 % de blastes.

LE 24 MAI : La moëlle est d'une richesse moyenne, ne comporte plus que 2 % de blastes.

15 jours d'antibiothérapie adaptée et 2 transfusions de leucocytes paraissent avoir jugulé cette septicémie à Staphylocoque avec signes cutanés.
Cependant, l'évolution sera défavorable. Une rechute médullaire avec envahissement blastique périphérique résistera au traitement chimiothérapique institué, dans un premier temps avec de l'ASPARAGINASE pendant 10jours à 1 000 U./KG puis un complément de RUBIDOMYCINE.
Une nouvelle cure d'ENDOXAN, RUBIDOMYCINE , ASPARAGINASE et CYTOSINE ARABINOSIDE entrainera une cytopénie très importante.
Les lésions cutanées persisteront et seront la porte d'entrée d'une Septicémie à pyocyanique qui emportera le malade le 25 JUIN 1974 par chocs endo-toxiques probables.

OBSERVATION N° 14.

G... Catherine
Née le : 10 NOVEMBRE 1959

Cette enfant n'a aucun antécédent notable jusqu'en MARS 1971 où est porté le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE devant une altération de l'état général et des douleurs articulaires.

Le traitement d'attaque par RUBIDOMYCINE - CORTANCYL entraine une rémission.

Le traitement d'entretien est entrepris et l'évolution est sans problème pendant la première année.

EN MARS 1972 :

Devant une neutropénie, est mise en évidence une rechute médullaire. On reprend le traitement par la RUBIDOMYCINE (1 injection tous les 2 jours) qui entraine rapidement une aplasie médullaire de longue durée, l'enfant est isolé.

Il subit dans les suites, une myocardite et une pneumopathie d'origine probablement virale, la RUBIDOMYCINE ayant été innocentée.

EN SEPTEMBRE 1972.

(17ème mois de la maladie)

On diagnostique une seconde rechute médullaire avec 95 % de blastes (médullogramme du 12 SEPTEMBRE) et un panaris de l'index gauche fait placer l'enfant, après un bilan bactériologique, sous antibiothérapie à large spectre : KEFLIN 3,60 g et KANAMYCINE 400 mg/J

Le 15 SEPTEMBRE 1972 : une polychimiothérapie est entreprise, associant, en dehors du CORTANCYL (90 mg/J), ENDOXAN (400 mg /m2 de surface corporelle), VINCRISTINE (2 mg/M2) et CYTOSINE-ARABINOSIDE (100 mg/m2), et ce, pendant 5 jours.

L'état général se dégrade, la fièvre persiste à 39°-40° pendant 48 Heures.

16 SEPTEMBRE : L'enfant reçoit une transfusion de concentré leucocytaire de 0,6 X 10^{11} granulocytes de donneur porteur de leucémie myéloïde chronique de groupe A +.
Le pourcentage des polynucléaires qui était nul le jour même remonte alors à 3 690, 24 heures après. La fièvre décroit jusqu'à 38°.

Le 18 SEPTEMBRE : Alors qu'un médullogramme montre toujours une moëlle pauvre dans ses lignées normales avec un envahissement blastique à 72 %, une seconde transfusion leucocytaire est pratiquée : 0,6 X 10^{11} globules blancs, du même donneur.
La polynucléose qui était redescendue à 300, remonte à 2 260, et ce, pendant quelques jours. Mais aucun effet n'est remarqué sur la fièvre.

LES JOURS SUIVANTS :
L'état général se dégrade de plus en plus, la fièvre persiste. La pancytopénie est irréductible malgré une transfusion leucocytaire le 22 SEPTEMBRE de 0,6 X 10^{11} globules blancs, de donneur porteur de leucémie myéloïde chronique, plusieurs concentrés leuco-plaquettaires et un changement d'antibiothérapie avec PYOPEN (1 g) et GENTAMYCINE (100 mg) ne contrôleront pas l'état infectieux et l'enfant décédera le 28 SEPTEMBRE 1972, dans un tableau de défaillance respiratoire.

CONCLUSION.

Donc, enfant de 13 ans, atteint de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE en phase terminale après 17 Mois d'évolution et 2 rechutes médullaires dont l'épisode infectieux banal (panaris) n'est probablement pas la cause du décès.
Efficacité relative des deux transfusions de globules blancs sur trois. APLASIE - Prélèvements bactériologiques négatifs - Incompatibilité de groupe entre donneur et receveur.

OBSERVATION N° 15.

G... Patrice
Né le : 27 OCTOBRE 1958

En MAI 1973, à l'âge de 14 ans et 5 mois, un priapisme fait porter le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE dans une forme hyperleucocytaire et tumorale.

La polychimiothérapie selon le protocole ALG-B-71, série 4, avec PREDNISONE et radiothérapie locale entraineront une rémission hématologique et une guérison du priapisme.

Le 15 SEPTEMBRE 1973 :

Une rechute méningée entraine un changement du protocole : on passe au protocole 01-72 et le traitement radiothérapique est institué à raison de 2 000 rads + 1000 rads sur la base du cerveau, associés à des injections intra-thécales de METHOTREXATE.

EN FEVRIER 1974 :

Une nouvelle rechute méningée, sans rechute médullaire mais avec une localisation testiculaire, fait reprendre un traitement d'attaque associant : VINCRISTINE, ASPARAGINASE et CORTANCYL.

EN JUIN 1974 :

Une rechute médullaire s'accompagne de troubles métaboliques avec hypocalcémie, diabète transitoire, insuffisance rénale fonctionnelle. Le traitement de cette rechute permet toutefois une mise en aplasie médullaire avec pancytopénie périphérique. Dès ce stade atteint, le 3 JUILLET, apparaissent une fièvre à 38°-39°, des lésions ulcéro-nécrotiques buccales, et une lymphangite du bras gauche. D'autre part, des signes hémorragiques avec purpura, hématuries et gingivorragies font leur apparition.

L'enfant reçoit une association antibiotique : GENTALLINE - COLIMYCINE.
Les hémocultures du 7 JUILLET 74 relèvent la présence de l'association de deux germes : E. Coli et Staphylocoque doré.
L'antibiothérapie est modifiée (KEFLIN - GENTAMYCINE).

On prescrit : 3 concentrés leucocytaires les 10-12 et 14 JUILLET 1974, devant l'absence d'amélioration du tableau infectieux sous antibiothérapie.

La première transfusion de leucocytes est pratiquée, comportant 5×10^{10} globules blancs, d'un donneur porteur de leucémie myéloïde chronique. Cette transfusion est sans effet sur la fièvre et sur la polynucléose.

La deuxième transfusion leucocytaire, 48 heures après, comportant $6,1 \times 10^{11}$ globules blancs, d'un donneur porteur de leucémie myéloïde chronique, entraine une défervescence de 40° à 38° avec une élévation de 600 / mm3 des polynucléaires.

La troisième transfusion : 5×10^{10} globules blancs, d'un donneur porteur de leucémie myéloïde chronique, est sans effet sur la fièvre qui persiste à 38° ainsi que sur la polynucléose qui reste inférieure à 1 000.

La moëlle reste pauvre et une nouvelle rechute entrainera le décès le 30 AOUT 1974.

OBSERVATION N° 16.

J... Alain
Né le : 4 OCTOBRE 1969

Enfant de 12 ans, sans antécédent notable.
En NOVEMBRE 1972, le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE est posé.
L'enfant est mis au protocole AL-GB-71-11, série 2, avec DEXAMETHASONE et entretien avec irradiation et chimiothérapie intra-thécale, associant : VINCRISTINE, ASPARAGINASE, METHOTREXATE intra-musculaire. L'irradiation du système nerveux central se faisant à la fin du premier trimestre.

Une réinduction est prévue tous les 3 mois avec VINCRISTINE, CORTANCYL et C.B.U.

La première année se passe sans problème.

EN DECEMBRE 1973 :

On suspecte une rechute à la suite d'une otite traitée par T.A.O. durant laquelle une numération formule met en évidence une leuco-neutropénie avec 1500 globules blancs dont 40 % de polynucléaires neutrophiles et une hypoplaquettose à 21 000. Les globules rouges sont à 2 800 000 .

Des signes hémorragiques apparaissent sous forme d'épistaxis et d'ecchymoses.
Cette rechute est traitée selon le protocole 07-71, sans VINCRISTINE entre le 11 JANVIER et le 16 JANVIER 1974.

Le traitement appliqué : CORTANCYL,(70 mg), ASPARAGINASE (37000 U. par jour) pendant 5 jours, CYTOSINE (125 mg) pendant 5 jours, RUBIDOMYCINE (75 mg) pendant 3 jours, ENDOXAN (125 mg)/jour.

A la fin de cette cure, l'enfant est en aplasie.

Se déclarent alors de nouveaux signes hémorragiques associant purpura, hématomes et hématuries et un syndrome infectieux fait d'une fièvre à 40° associée à des signes cutanés, à type de macules. Il n'y a aucun signe de localisation.

L'état général de l'enfant est précaire. Il est comateux, les hémocultures alors pratiquées retrouvent la présence d'un Staphylocoque doré.

Après 48 heures d'une antibiothérapie associant AMPICILLINE-GENTAMYCINE, on administre 2 concentrés leuco-plaquettaires. Puis, l'enfant reçoit un concentré leucocytaire le 18 JANVIER 1974 de 0,9 X 10^{11} globules blancs de leucémie myéloïde chronique, provenant d'un donneur iso-groupe. Dans les 24 heures qui suivent, on observe un effet sur la fièvre et sur la polynucléose qui passe de 0 à 816.

Mais cette amélioration ne sera que temporaire l'enfant décède le 24 JANVIER 1974.

OBSERVATION N° 17.

D... J.-Pierre
Né le : 19 SEPTEMBRE 1960

Enfant de 14 ans, sans antécédent familial, ni personnel, particulier, qui présente une baisse de l'état général à partir du mois d'AOUT 1974 et un incident infectieux dentaire début NOVEMBRE 1974.

On fait pratiquer une numération formule à cette occasion, qui précise une anémie très importante à 1 700 000 globules rouges avec 4,7 grammes d'Hémoglobine, une hyperleucocytose à 160 000 globules blancs dont 50 % de blastes.

L'enfant est alors hospitalisé dans le Service des ENFANTS MALADES du Professeur Agrégé GRISCELLI.
Il présente à son entrée une fièvre à 38°, une hépato-splénomégalie importante avec polyadénopathies disséminées et un abcès dentaire.

La numération formule confirme l'anémie à 1 900 000 globules rouges, 30 000 plaquettes et 200 000 globules blancs avec 28 000 polynucléaires et 14 000 lymphocytes. La quantité restante étant des myélomonocytes.

Le médullogramme pratiqué le 8 NOVEMBRE 1974 montre 8 % de blastes indifférenciés, 33 % de myéloblastes et 14 % de monoblastes.
Le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE MYELOMONOCYTAIRE est donc porté.

L'épisode infectieux initial que représente l'abcès dentaire s'améliore après 3 jours d'antibiothérapie (KEFLIN - GENTAMYCINE).
2 culots globulaires sont pratiqués avant de débuter le traitement d'attaque qui associe : RUBIDOMYCINE (3 jours par semaine), CYTOSINE (80 mg/J).

La thrombopénie persistante et la présence d'hémorragie au fond d'oeil font pratiquer 8 unités plaquettaires.

Après 11 jours de chimiothérapie, le médullogramme est peu modifié montrant 8 % de blastes différenciés, 3 % de myéloblastes et 66 % de monocytes.

L'enfant n'est pas en rémission et il présente une granulopénie périphérique importante.

3 jours supplémentaires de RUBIDOMYCINE permettent de mettre l'enfant en aplasie médullaire totale.

Un épisode infectieux se déclare, sans signe de localisation.

L'enfant en pancytopénie périphérique reçoit 6 jours d'antibiotiques avec l'association : AMPICILLINE (4 g), GENTAMYCINE (80 mg), sans effet.

La mise en évidence d'un Staphylocoque doré dans le sang et l'inefficacité de l'antibiothérapie fait modifier cette dernière. L'enfant reçoit alors de la CARBENICILLINE, à raison de 12 g à partir du 18 NOVEMBRE, puis de la GENTAMYCINE à 100 mg, que l'on associe ensuite à la FLABELLINE (10 g) et à la COLIMYCINE (2000000).

Deux transfusions de leucocytes seront alors programmées le 18 et le 20 DECEMBRE 1974. La concentration de chacune d'elles de polynucléaire est à $0,8 \times 10^{11}$ de donneur porteur de leucémie myéloïde chronique de groupe O Rhésus +.

La première transfusion est sans effet sur la polynucléose et sur la fièvre.

La deuxième transfusion s'accompagne d'une chute de cette fièvre en 36 heures et d'une remontée de la polynucléose de 600 à 1 600.

L'état général s'améliore alors rapidement mais les signes cutanés au niveau de l'avant-bras droit et du flanc gauche sont plus marqués. L'aplasie médullaire non blastique du 17 DECEMBRE s'estompe et le 26 DECEMBRE, le médullogramme révèle une moëlle riche avec des monocytes normaux.

Le traitement d'entretien avec CYTOSINE et THIOGUANINE est entrepris et l'enfant sort du Service le 1er JANVIER 1975.

Donc, Septicémie à staphylocoque survenant chez un enfant porteur d'une LEUCEMIE AIGUE MYELOMONOCYTAIRE en aplasie après induction de chimiothérapie, contrôlée par 2 transfusions de leucocytes et antibiothérapie adaptée.
La guérison de l'épisode infectieux correspond avec la sortie de l'aplasie médullaire.

OBSERVATION N° 18.

H... François
Né le : 7 JUILLET 1967

Enfant sans antécédent particulier jusqu'en AOUT-SEPTEMBRE 1972, où est porté le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE, devant une fièvre avec douleurs osseuses et une leucocytose à 45 000 / mm3, dont 52 % étaient des leucoblastes.

On institue le traitement d'attaque selon le protocole LA-72 avec le traitement d'entretien, la chimiothérapie d'entretien et de réinduction du protocole 66-06.

Cette leucémie aiguë évolue sans problème pendant 11 mois.

EN AVRIL 1973 :

Une première rechute médullaire est traitée par ENDOXAN, CYTOSINE, ASPARAGINASE, VINCRISTINE et PREDNISONE, qui entrainent une phase d'aplasie post-chimiothérapique.
La rémission ne sera obtenue que début OCTOBRE (médullogramme du 8 OCTOBRE 1973).

EN NOVEMBRE 1973,

La moëlle est à nouveau envahie. La chimiothérapie associait : VINCRISTINE, ENDOXAN, RUBIDOMYCINE, CYTOSINE,-ASPARAGINASE, CORTANCYL.

Elle entraine une aplasie sévère mais de courte durée.

Le 27 DECEMBRE 1973, La moëlle contient à nouveau 55 % de blastes, une agranulocytose majeure péri-phérique est notée.
Se déclare un état infectieux qu'on ne peut préciser ni sur le plan clinique, ni sur le plan bactériologique.

Une transfusion de leucocytes de 0,6 X 10^{11} granulocytes provenant d'un malade porteur de leucémie myéloïde chronique, et, non compatible sur le plan ABO, est pratiquée le 29 DECEMBRE 1973, alors que l'enfant est sous antibiothérapie (AMPICILLINE 2,5 g/J depuis plus de 48 heures).
La fièvre chute, le nombre des polynucléaires passe de 50 à 500 en 24 heures, cependant, l'enfant ne sort pas d'aplasie.

Les semaines suivantes :
des troubles hémorragiques et des lésions ulcéro-nécrotiques apparaissent. Une Salmonellose type B, se déclare et une dernière rechute hématologique emporte le malade le 18 JANVIER 1974.

OBSERVATION N° 19.

D... Marie-France
Née le : 15 JUIN 1967

Petite martiniquaise sans antécédent notable jusqu'au mois d'AVRIL 1973, où 3 jours après une angine, une boiterie de la

jambe gauche en climat fébrile, fait discuter le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu, et mettre l'enfant sous PENICILLINE.

Les semaines qui suivent, voient l'état général se dégrader avec pâleur, asthénie, fièvre qui persiste et l'apparition début JUILLET d'une tuméfaction des deux chevilles.

L'examen d'entrée : (16 JUILLET 1973)

dans le Service du Professeur Agrégé GRISCELLI des ENFANTS MALADES, ne relève ni hépato-splénomégalie, ni adénopathies et retrouve les deux chevilles oedèmatiées et douloureuses pendant quelques jours.

Le bilan infectieux et inflammatoire pratiqué est normal.

Par contre, la numération formule montre une anémie à 1 600 000 globules rouges avec 4 200 globules blancs dont 11 % seulement de polynucléaires et 46 % de leucoblastes. Les plaquettes sont à 120 000.

La ponction biopsie de moëlle précise alors 65 % de micro-lymphoblastes dans une mOëlle riche.

Les radiographies osseuses pratiquées visualisent une ostéoporose notable avec bandes claires métaphysaires et lésions corticales surtout au niveau du pelvis et des membres inférieurs.

Il s'agit d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE à sémiologie ostéo-articulaire prédominante.

La thérapeutique instituée suit le Protocole AGL-B-71, série 4, avec traitement d'entretien B, avec infection intra-thécale, et sans irradiation.
Une rémission sans phase d'aplasie fut obtenue.
Sous une thérapeutique d'entretien correctement suivie chez elle, l'évolution fut sans problème pendant un an.

EN JUIN 1974

Un épisode d'arthralgie fébrile associée à des douleurs abdominales fait revoir l'enfant.

On note alors une hépatomégalie à 3 travers de doigts et des microadénopathies.

La numération formule du 23 JUIN relève 2 800 000 globules rouges, 6 600 globules blancs dont 7 % de polynucléaires, 74 % de blastes et 19 % de lymphocytes.

Le médullogramme signe la rechute médullaire avec envahissement (94 % de blastes).

Le traitement de cette rechute qui associait : ENDOXAN, CERUBIDINE, ARABINOSIDE, ASPARAGINASE, CORTANCYL, fait chuter la fièvre et disparaître les arthralgies.

L'enfant est en aplasie 48 heures après l'arrêt de cette cure, Une fièvre oscillant à 38° - 40°, apparait ainsi que des lésions ulcéro-nécrotiques bucco-labiales.

Les numérations formules des jours qui suivent traduisent une pancytopénie avec moins de 100 polynucléaires.

Les hémocultures du 3 JUILLET mettent en évidence un Staphylocoque doré, sensible in vitro, à l'antibiothérapie instituée depuis le début de la phase d'aplasie (KEFLIN : 3 g/J. et GENTALLINE : 75 mg par jour).

La persistance de la fièvre fait toutefois transfuser un culot de globules blancs le 5 JUILLET 1974 (5ème jour d'aplasie) 1×10^{11} globules blancs de leucémie myéloïde chronique, de groupe A Rhésus positif.

24 heures après, la polynucléose remonte au-dessus de 1 500 et restera supérieure à 1000 pendant plus de 10 jours. La fièvre chute à 37°.

L'amélioration clinique se confirmera les jours suivants, le dernier accès fébrile à 40° les 11 et 12 JUILLET sera passager.

Les hémocultures reviendront négatives. L'enfant sortira d'aplasie le 17 JUILLET soit plus de 10 jours après l'épisode infectieux.

OBSERVATION N° 20.

A... Cédric.
Né le : 1er AOUT 1973

Cet enfant ne présente aucun antécédent jusqu'au mois d'OCTOBRE 1974 où l'apparition d'hématomes au moindre traumatisme conduit à le faire hospitaliser.

A l'entrée dans le Service du Professeur ALAGILLE, le syndrome hémorragique est au premier plan avec hématomes diffus, pétéchies disséminées, gingivorragies et hémorragies de toute la cavité buccale.

On note par ailleurs, une hépatomégalie débordant le rebord costal de 4 cm et quelques adénopathies inguinales bilatérales et axillaires gauches.

La numération formule pratiquée montre alors 2 900 000 globules rouges avec 7,7 g d'hémoglobine, 2500 globules blancs et 390 polynucléaires. Les plaquettes sont à 6 000.

Le médullogramme est peu riche, envahi seulement de 32 % de lymphoblastes.

Le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE avec moëlle pauvre et panciblastique, est alors posé.

Les incidents hémorragiques font débuter le traitement par une corticothérapie de 2 mg/KG et 3 transfusions de plaquettes.

La chimiothérapie débute le 22 OCTOBRE 74 avec VINCRISTINE (0,7 mg) RUBIDOMYCINE (9 mg).

Le 23 et le 24 OCTOBRE I974, l'enfant reçoit de la RUBIDOMYCINE (9 mg).

LE 27 OCTOBRE : On note une aplasie et 500 globules blancs dans le sang circulant.

Le 29 OCTOBRE :

Une fièvre à 39° sans signes de localisation apparaît.
On pratique des prélèvements bactériologiques qui révèlent la présence d'un Staphylocoque pathogène dans le sang. Ce dernier est sensible à l'association antibiotique : KEFLIN - GENTAMYCINE.

Après 48 heures d'antibiothérapie : la fièvre persiste.
350 cc de sang frais sont alors donnés et l'on décide de transfuser 100 cc de concentré leucocytaire provenant d'un donneur porteur de leucémie myéloïde chronique , concentré de 0,6 X 10^{11} leucocytes.
Cette transfusion est mal supportée et malgré tout entraine une apyrexie stable jusqu'au 15 NOVEMBRE 1974.

La numération formule durant toute cette période montrera une polynucléose satisfaisante, supérieure à 1 500.

LE 06 NOVEMBRE 1974.

Un médullogramme montre une moëlle pauvre avec cependant une lignée granuleuse équilibrée (50 %) mais sans lignée rouge.

LE 13 NOVEMBRE 1974 :

Réapparait des signes d'aplasie médullaire avec 600 globules blancs dans le sang périphérique et 0 polynucléaire, 13 000 plaquettes et 10,5 g d'hémoglobine.

La fièvre apparaît après 48 heures mais disparaitra sous Antibiothérapie (KEFLIN et GENTAMYCINE).

LE 21 NOVEMBRE 1974 :

La pancytopénie est extrême et conduit à pratiquer une transfusion de culot globulaire puis un concentré leucocytaire de $2,36 \times 10^{10}$ globules blancs normaux, provenant du père de l'enfant.
L'efficacité de cette dernière est remarquable : l'apyrexie durera 4 jours et la polynucléose atteindra 1 500 pour retomber à 500 en 6 jours.
On observera une montée plaquettaire qui se maintiendra entre 50 000 et 150 000.

La moëlle prélevée le 15 NOVEMBRE restera toutefois très pauvre. Elle est aplasique et non blastique.
L'enfant reçoit toujours l'association antibiotique : KEFLIN - GENTAMYCINE.

La fièvre réapparait le 27 NOVEMBRE sans signe en foyer. Les hémocultures sont négatives.
L'enfant est leucopénique (moins de 500 globules blancs / mm3).
De nouvelles transfusions de leucocytes sont alors décidées.

- 28 NOVEMBRE 1974 : $3,31 \times 10^{10}$
- 30 NOVEMBRE 1974 : $2,83 \times 10^{10}$
- 02 DECEMBRE 1974 : $2,68 \times 10^{10}$

Tous ces globules blancs proviennent d'un malade porteur d'une leucémie myéloïde chronique.

Le 5 DECEMBRE 1974 : une 4ème transfusion comprenant : $3,61 \times 10^{10}$ globules blancs normaux.

Ces transfusions leucocytaires ne modifieront ni la fièvre, ni la numération formule.
On suspend pendant 48 heures l'antibiothérapie afin de pratiquer un nouveau bilan bactériologique: les hémocultures reviennent positives et montrent la présence du Pyocyanique et d'un Colibacille.

L'enfant reçoit alors l'association PYOPEN et GENTAMYCINE, puis, après que le pouvoir bactéricide soit connu : COLIMYCINE associée à la GENTAMYCINE.

Le 9 DECEMBRE 1974 :

L'Enfant a toujours de la fièvre, sans signes de localisation. La neutropénie est extrême. On transfuse de ce fait un nouveau concentré leucocytaire de $2,35 \times 10^{10}$ leucocytes normaux provenant du père de l'enfant.

La fièvre persiste et des foyers infectieux apparaissent aux plis du coude puis au niveau des deux bras. Au niveau de ces foyers, est retrouvé le même colibacille que dans le sang.

L'état général déclinera peu à peu, l'infection ne sera pas contrôlée malgré l'antibiothérapie et une dernière transfusion de leucocytes de $2,42 \times 10^{10}$ de globules blancs normaux.

Le décès surviendra le 17 DECEMBRE 1974.

DONC : 2 épisodes infectieux survenant chez un enfant porteur d'une LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE panciblastique avec hypoplasie médullaire.

Le premier épisode septicémique fut bien contrôlé par une antibiothérapie adaptée et une transfusion de globules blancs.

Le deuxième ne le fut pas, malgré l'antibiothérapie bien choisie.

EN RESUME :

Cet enfant a donc reçu 4 transfusions de globules blancs provenant de malades atteints de leucémie myéloïde chronique. Seule, la première a été efficace. Les 3 suivantes, provenant d'un même malade, n'ont apporté aucune amélioration à l'état de l'enfant. On peut se demander si ces globules blancs, transfusés en quantité insuffisante étaient physiologiquement actifs.
4 autres transfusions ont été effectuées avec des leucocytes provenant de donneurs normaux (dont le père du jeune malade à 2 reprises). Seule, la première transfusion et d'une manière transitoire, la troisième, ont entrainé une apyrexie. Les deux autres par contre, on été dénuées de toute efficacité. L'on doit se demander alors s'il n'existait pas à ce moment là des anticorps anti-leucocytes à un stade non détectable sérologiquement ou si cette inefficacité progressive n'est pas à mettre sur le compte d'une réaction du greffon contre l'hôte apparue après la première transfusion provenant d'un malade atteint de leucémie myéloïde chronique.

OBSERVATION N° 21.

D... Marcel
Né le : 19 FEVRIER 1966

Cet enfant ne présente aucun antécédent particulier jusqu'à AVRIL 1974, où il est hospitalisé dans le Service des ENFANTS MALADES, à l'âge de 8 ans et 3 mois, pour un syndrome infectieux

avec localisation pulmonaire, résistant aux antibiotiques et entrainant une baisse de l'état général.

Dans le Service :

L'enfant est fébrile, il présente de gros signes fonctionnels pulmonaires et la radiographie montre des images de condensation du lobe supérieur et inférieur droits. L'enfant est, par ailleurs, pâle. Le reste de l'examen et notamment des organes hématopoïétiques est normal.

Par contre, la numération formule révèle une anémie non régénérative de 2 800 000 globules rouges, 16 000 globules blancs dont 20 % de myéloblastes.

Un médullogramme est donc pratiqué qui montre un envahissement par 52 % de myéloblastes. Le diagnostic de LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE est donc posé.

Avant d'entreprendre le traitement chimiothérapique, se pose donc le problème de cette infection importante.

Après les prélèvements bactériologiques et mise à l'association : PYOPEN - GENTALLINE, une transfusion de globules blancs provenant de son père lui est donnée le 11 MAI 1974. Concentration de $1,53 \times 10^{10}$ leucocytes.
Cette transfusion a un effet remarquable sur la fièvre qui décroche et sur la numération formule qui montre le lendemain une polynucléose supérieure à 2 400 / mm3. Les images pulmonaires s'améliorent. Cette amélioration clinique et radiologique permet d'entreprendre le traitement chimiothérapique : RUBIDOMYCINE et CYTOSINE.

L'enfant est mis en aplasie médullaire et le 19 MAI 1974 une fièvre réapparait à 39° - 40°, alors que les radiographies pulmonaires montrent d'importants foyers au niveau du lobe inférieur droit.

Les prélèvements bactériologiques restant négatifs, une suspension de l'antibiothérapie pendant 24 heures est proposée, avec nouveau bilan bactériologique puis l'enfant reçoit une polyantibiothérapie associant : KEFLIN, RIFAMYCINE, PYOPEN, LINCOMYCINE, GENTAMYCINE.

L'enfant devient comateux avec fièvre à 41° responsable de convulsions et les foyers pulmonaires s'étendent.
L'état général est inquiètant.

Un Klebsiella pneumoniae sensible au COLI-NEGRAM est découvert dans les hémocultures. Cette antibiothérapie adaptée entraine une apyrexie en moins de 24 heures. L'enfant restera apyrétique et l'état général s'améliorera progressivement à partir du 1er JUIN.

Entre-temps, des hémorragies au fond d'oeil font pratiquer des transfusions plaquettaires. Les images radiologiques se normalisent à partir du 7 JUIN 1974.

Le médullogramme du 5 JUIN montre une moëlle riche avec prédominance des érythroblastes, une lignée granuleuse avec des éléments matures et un petit pourcentage de myéloblastes très dysmorphiques.

LE 6 JUIN :

On reprend le traitement chimiothérapique avec RUBIDOMYCINE, CYTOSINE et ENDOXAN.

LE 12 JUIN : La numération formule sanguine est normale et on arrête les antibiotiques. L'enfant sort avec son traitement d'entretien.

OBSERVATION N° 22.

C... Yannick
Né le : 25 AOUT 1973

L'enfant ne présente aucun antécédent particulier jusqu'à l'âge de 18 mois.

Il a été hospitalisé en CHIRURGIE INFANTILE de l'HOPITAL D'ENFANTS de DIJON pour une suspicion de torsion testiculaire gauche. Une augmentation de volume de ce testicule était apparue depuis NOVEMBRE 1974, et, ce n'est qu'en JANVIER 1975 qu'une douleur brutale fit évoquer ce diagnostic.

L'intervention a lieu le 14 JANVIER 1975 et cette orchidectomie gauche permet de porter le diagnostic de DYSEMBRYOME testiculaire immature.

Pour complément thérapeutique, l'enfant est transféré au CENTRE G.-F. LECLERC, le 25 JANVIER 1975 (Service du Professeur GUERRIN).
L'état général est bon, on ne relève ni adénopathie ni hépatomégalie.

La tumeur est étiquetée T_3 - NO-MO, après exploration paraclinique et radiologique.

Le traitement chimiothérapique est entrepris, comportant de l'ENDOXAN (50 mg), METHOTREXATE (1/2 comprimé), CHIMOMYCINE (1/3 d'ampoule).

LE 14 FEVRIER 1975 :

Après 11 jours de chimiothérapie, une fièvre à 40° inaugure un tableau infectieux.

Le bilan bactériologique pratiqué alors permet de retrouver la présence d'un Staphylocoque pathogène au niveau de l'extrêmité du cathéter de la sous-clavière.
Au début de cette fièvre, l'enfant avait été mis sous AMPICILLINE puis à une association GENTALLINE intra-musculaire et KEFLIN.

Un problème de diarrhée importante avec 5 à 6 selles par jour, une stomatite et un début de déshydratation font transférer l'enfant dans le Service de PEDIATRIE des GRANDS ENFANTS du Professeur ALISON.

A l'entrée dans le Service :

L'enfant présente une altération de l'état général, il est apathique. On note un état toxique avec un teint gris et des yeux cernés. Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés.
On note un état de déshydratation avec perte de poids et sécheresse des muqueuses.

Sur le plan hématologique :

L'enfant a une neutropénie importante puisqu'il n'a que 1 280 globules blancs dont 4 % polynucléaires neutrophiles seulement.

Sur le plan bactériologique :

Les hémocultures pratiquées à l'entrée permettent de retrouver le Staphylocoque pathogène initialement découvert sur le prélèvement du cathéter.

L'état général restant précaire, on décide de transfuser l'enfant avec des concentrés de globules blancs.

La transfusion a lieu le 18 FEVRIER 1975, avec une concentration de $2,0 \times 10^{10}$ de globules blancs normaux.

Depuis 4 jours, l'enfant reçoit de l'AMPICILLINE à raison de 1 g/24 H, de la GENTAMYCINE, à raison de 20 mg, puis 60 mg, et du KEFLIN : 1 g en intra-veineux pendant 4 jours.

La première transfusion de leucocytes est nulle sur la polynucléose et sur la fièvre.

Le lendemain, un concentré de leucocytes de globules blancs de $2,4 \times 10^{10}$ est à nouveau donné à l'enfant, qui entraine quelques heures d'apyrexie et une montée de la polynucléose de 60 à 1 400.

LE 20 FEVRIER 1975 :

L'enfant est encore fébrile. Il reçoit sa 3ème transfusion leucocytaire comprenant $2,5 \times 10^{10}$ leucocytes normaux.
Elle n'a aucun effet sur cette fièvre et la polynucléose ne variera pas, étant redescendue à moins de 500.
L'enfant est toujours fébrile.

Il reçoit sa 4ème transfusion leucocytaire comportant :
$1,2 \times 10^{10}$ leucocytes normaux.

On obtiendra une apyrexie passagère de quelques heures et une montée de la polynucléose supérieure à 2000. Cette polynucléose restera supérieure à 2 000 jusqu'à la fin de l'épisode infectieux.
La fièvre est encore oscillante, pendant la journée et l'enfant reçoit sa 5ème transfusion leucocytaire : $1,8 \times 10^{10}$ leucocytes normaux.
La polynucléose reste supérieure à 2 000 et l'enfant est apyrétique pendant quelques heures.

Le 23 et le 24 FEVRIER : l'état général s'améliore et l'enfant n'est que sub-fébrile. Il ne reçoit pas de transfusion de leucocytes.

LE 25 FEVRIER 1975 :

Il reçoit sa 6ème transfusion leucocytaire de 2,0 X 10^{10} leucocytes normaux. L'enfant est fébrile, et ce, jusqu'au 1er MARS.
La polynucléose reste importante, supérieure à 2 000.

Depuis le 24 FEVRIER 1975, on obtient le pouvoir bactéricide des antibiotiques sur la souche de Staphylocoque pathogène découvert dans les hémocultures. On fait modifier cette antibiothérapie. Le KEFLIN est remplacé par de la STAPHYLOMYCINE.

Progressivement, l'état général s'améliore et la fièvre disparaît le 1er MARS. La polynucléose reste importante.

Dès la fin de cet épisode infectieux, 2 incidents évolutifs ont été notés : d'une part, une déshydratation aiguë avec accentuation des troubles digestifs à type de diarrhée que l'enfant a eue pendant tout cet épisode infectieux, et, d'autre part, une hépatomégalie sensible qui a fait craindre une localisation hépatique.
La scintigraphie a infirmé ce diagnostic.

Le curage ganglionnaire, qui n'avait pu être accompli du fait de cette septicémie à staphylocoque est pratiqué le 27 MARS 1975, elle n'apportera aucun élément péjoratif supplémentaire.

OBSERVATION N° 23.

A... Maryline
Née le : 1er AOUT 1960

Enfant âgée de 15 ans, sans antécédent notable qui présente, en MARS 1975, un abcès dentaire d'une mollaire inférieure gauche.

Le 14 MARS 1975, elle reçoit un traitement par COLIMYCINE - PENICILLINE intra-musculaire, PHENYLBUTAZONE et un suppositoire d'OPTALIDON.

LE 16 MARS 1975 :

L'enfant présente une altération de l'état général avec état d'agitation et délire, une fièvre à 38°.
L'alimentation est impossible du fait d'une stomatite et d'une angine.

Une numération formule pratiquée montre 4 400 000 globules rouges et une agranulocytose totale avec 2 800 globules blancs et 0 polynucléaires. Les plaquettes sont à 210 000.

L'enfant est hospitalisée.

A l'entrée dans le Service des ENFANTS MALADES :

La fièvre est à 39°. Il existe toujours une stomatite importante avec une langue très saburrale et des dépôts gris épais sur les gencives très inflammatoires. Les amygdales sont hypertrophiées, recouvertes d'un enduit pultacé. On note également une éruption cutanée sur le visage, la face antérieure du tronc et le dos, faite d'éléments maculo-papulleux non suppuriques.
Le foie, la rate et les ganglions sont de taille normale.

La numération formule confirme l'agranulocytose isolée avec 60 polynucléaires.

Le médullogramme montre une moëlle pauvre et une absence totale de la lignée granuleuse.

Le diagnostic d'AGRANULOCYTOSE au Pyramidon paraît le plus probable.

L'enfant est isolée. Elle reçoit une antibiothérapie associant KEFLIN et GENTAMYCINE, car la fièvre persiste, oscillant entre 38° et 40°.
Les hémocultures sont négatives.

Sur les conseils du Professeur MANNONI (CRETEIL), 3 transfusions de leucocytes sont programmées.

LE 23 MARS 1975 :

$2,56 \times 10^{10}$ globules blancs normaux du père de l'enfant, isogroupe, entrainera une apyrexie de quelques heures sans aucune montée des polynucléaires.

Le 24 MARS : $2,62 \times 10^{10}$ globules blancs normaux, de groupe B^+ non apparentés, donnera également une apyrexie transitoire, sans effet sur la polynucléose.

LE 26 MARS 1975 :

$1,75 \times 10^{10}$ globules blancs normaux sont transfusés.
L'apyrexie devient alors durable, en 2 jours la polynucléose remonte et le 28 MARS, la moëlle est trouvée riche, la lignée granulaire revenant normale.

Infection ORL compliquant une agranulocytose toxique contrôlée par trois transfusions de granulocytes jusqu'à la régénération médullaire de la lignée granuleuse.

OBSERVATION N° 24.

P... Gisèle
Agée de : 10 ans

Enfant adressée le 15 AVRIL 1973 dans le Service de PEDIATRIE pour une méningite ourlienne (évolution favorable).
Cette atteinte méningée survient dans un contexte particulier.
Cette enfant présente :

- des infections ORL à répétitions depuis OCTOBRE 1972
- une pancytopénie (anémie normochrome normocytaire 3 000 000 globules rouges - Hémoglobine : 10 g -. Leucopénie avec 2 600 globules blancs, dont 41 % de polynucléaires - Une légère thrombopénie à 110 000 plaquettes).
  Le myélogramme objective une bonne régénération érythroblastique, une absence de méga-caryocytes et une atteinte de la lignée granuleuse.

Le diagnostic d'AGRANULOCYTOSE est posé à la biopsie osseuse.

On prescrit une corticothérapie (15 mg).

Devant la répétition des épisodes infectieux, une consultation est demandée auprès du professeur NAJEAN : une exploration isotopique est réalisée à l'HOPITAL SAINT LOUIS (Fer : 59 - Chrome : 51). Les résultats de cet examen sont en faveur d'une hyperplasie érythropoiétique insuffisante accompagnée d'une hémolyse discrète. La corticothérapie est maintenue de façon isolée.

Jusqu'en OCTOBRE 1974 : l'enfant présente de nombreux épisodes infectieux.

Lors d'une hospitalisation le 11 OCTOBRE 1974, le myélogramme objective une grande dysmorphie de maturation de la lignée granuleuse. L'hémogramme montre une anémie à 2 400 000, une leucopénie à 1700 éléments dont 20 % de polynucléaires, une thrombopénie à 70 000.

L'échec de la cortico-thérapie et la majoration de la thrombopénie et de la leucopénie motivent une prescription d'androgénothérapie (NILEVAR : 1 mg/KG/J.).

A dater du mois de JANVIER 1975 : on note des hémorragies récidiventes, en particulier O.R.L. Les transfusions de plaquettes deviennent hebdomadaires. L'androgénothérapie paraît inefficace, on assiste à une majoration de la thrombopénie (14 000 éléments par mm3). La leucopénie persiste entre 1 500 et 2 500 éléments.

Des transfusions sanguines répétées sont nécessaires devant l'anémie.
Le myélogramme reste aussi pauvre si ce n'est une activité érythroblastique satisfaisante.

Le 12 AVRIL 1975, l'enfant est à nouveau hospitalisée, présentant un tableau infectieux (hyperthermie à 40°), un syndrome hémorragique (ORL, hémorragies au fond d'oeil). L'on note un volumineux phlegmon à l'avant-bras gauche.

L'état de l'enfant est tel qu'une réanimation hématologique intensive s'avère nécessaire, associant de nombreuses transfusions de concentrés globulaires (20 unités), transfusions de plaquettes répétées (50 U) et six transfusions de globules blancs les 15-16 et 23 AVRIL et les 3-5 et 6 MAI.

Après une amélioration de courte durée, après les 3 premières transfusions de globules blancs, l'état clinique a empiré progressivement.

L'efficacité des plaquettes a diminué et c'est dans un tableau hémorragique et septicémique que l'enfant est décédée le 31 MAI 1975.

ENFANT ayant présenté une AGRANULOCYTOSE IDIOPATHIQUE qui a évolué pendant 2 ans.

Infections répétées et décès entravé par un état septicémique avec foyer cutané, incontrôlé par l'antibiothérapie et les transfusions de leucocytes.

OBSERVATION N° 25.

G... Cyril
Né le : 20 MARS 1970

Premier et unique enfant d'une mère de 38 ans et d'un père de 46 ans, tous deux en bonne santé.
On ne note aucun antécédent pathologique, héréditaire ni collatéraux.
La grossesse se passe sans problème. - A l'accouchement, est pratiqué un forceps pour un travail prolongé. - L'Apgar est à 5/10. - Une légère cyanose évolue bien sous oxygénothérapie.
L'enfant est alimenté par GALLIA SEC.
Il reçoit le BCG par scarification le 28 AVRIL 1970, au niveau du bras gauche.

A l'âge de 1 mois 1/2 : 15 jours après son BCG, apparaît une ADENITE CERVICALE DROITE, qui prend un caractère trainant.

L'enfant est hospitalisé début JUIN 1970.

On retrouve au niveau de cette adénite un Staphylocoque doré. L'inoculation à la recherche du B.K. est négative. L'enfant reçoit une antibiothérapie locale et générale associée à une corticothérapie.
Ces troubles infectieux localisés disparaissent le 27 JUIN.

DEBUT JUILLET 1970 :

On voit réapparaître progressivement de volumineuses adénopathies. L'enfant a 5 mois, quand il est à nouveau hospitalisé le 20 AOUT 1970, devant ces adénopathies trainantes, qui prennent un caractère progressivement inflammatoire.

La cuti est alors négative, l'état général est bon indépendamment d'une température oscillante qui est bien supportée.

Aucune anomalie, en dehors d'un groupe ganglionnaire qui s'étend de la mastoïde à la clavicule, et qui fait bloc avec la peau qui prend un caractère violacé.

Les autres territoires ganglionnaires sont libres. On ne relève ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

La numération formule montre une leucocytose autour de 20 000, avec 60 à 75 % de polynucléaires. La vitesse de sédimentation est à 45 mm à la première heure.

Le médullogramme est normal.

La cuti revient faiblement positive, mais l'enfant avait reçu le BCG.

Le caractère trainant et la récidive de ces infections localisées sous forme d'adénites, font pratiquer des tests à la recherche de Toxoplasmose qui reviennent négatifs, et un bilan immunologique avec un dosage pondéral des immunoglobulines qui relève une élévation anormale des IgG et des IgM pour l'âge.

. IgG = 2 200 mg / 100 ml (N : Entre 600 et 1 200)

. IgA = 270 mg / 100 ml (N : Entre 120 et 400)

. IgM = 600 mg / 100 ml (N : Entre 50 et 110)

Par ailleurs, sont pratiquées une incision et une biopsie le 28 AOUT 1970.

SUR LE PLAN BACTERIOLOGIQUE :

On retrouve le Staphylocoque doré.
Le compte-rendu anatomo-pathologique (PR. MICHIELS) précise l'aspect d'une lymphadénite suppurée avec réaction épithéloïde et giganto-cellulaire.

Sur les 3 petits ganglions lymphatiques examinés et qui sont creusés par un micro-abcès, limités par une prolifération épithéloïde à disposition palissadique.

Pour le premier ganglion :
Tout à l'entour : le parenchyme lymphoïde est remanié par un granulome diffus, assez riche en plasmocytes, associé à une hyperplasie réticulaire marquée.

Pour les deux autres ganglions :
Ils présentent les mêmes remaniements granulomateux entourant quelques formations folliculaires et épithéloïdes, parfois centrées par une cellule géante.

CONCLUSION :

Ce tableau lésionnel, ainsi défini, évoque une Lympho-réticulose bénigne d'inoculation.
Toutefois, chez un nourrisson de 5 mois, ce diagnostic ne sera retenu qu'après avoir éliminé une lymphadénite tuberculeuse atypique.

De ce fait, on pratique un bilan bactériologique à la recherche du B.K., qui revient négatif (absence de B.K. au niveau des ganglions et dans les tubages).

L'enfant est alors mis sous antibiothérapie à large spectre : (PENICLINE, SOLNICOL) et Corticothérapie (SOLUPRED 2 mg/KG).

Après un mois et demi, ce traitement entraine une disparition progressive des adénopathies (fin SEPTEMBRE).
Les caractères cliniques de ces adénites progressivement inflammatoires et volontiers trainantes, récidivantes, font suspecter le diagnostic de GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE.

EN DECEMBRE 1970.

Réapparition d'une adénite cervicale gauche, volumineuse et d'une polynucléose importante.

La cuti revenant phlycténulaire, la profession des parents : restaurateurs, et, d'autre part, la négativité de cette cuti transitoirement en AOUT, l'aspect histologique par ailleurs de ces ganglions à la ponction-biopsie, font planer le doute d'une infection tuberculeuse, malgré la négativité des premiers bilans.

L'enfant est placé sous ISOBENZACYL et une antibiothérapie à large spectre. Cependant, l'arrière pensée de GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE fait pratiquer un test de HOLMES.

EN JANVIER 1971 :

Reprise inflammatoire du ganglion cervical gauche avec polynucléose très importante à 67 % de 34 200 globules blancs.
Les cultures de LOEWENSTEIN reviennent négatives. On arrête l'ISOBENZACYL.

Mais le test d'HOLMES revient difficilement interprétable (pratiqué selon la technique de BAEHNER et NATHAN).

Cependant, les résultats restent suspects car peu de particules avaient phagocyté le latex et la réduction était très faible sur les polynucléaires qui avaient phagocyté.

Par ailleurs, les résultats de la mère étaient intermédiaires entre ceux de l'enfant et ceux d'un prélèvement témoin.

LE 26 FEVRIER 1971 :

Sont pratiqués à LYON un test de la phagocytose et un pouvoir bactéricide sur une souche du staphylocoque doré de l'enfant.

L'activité de la phagocytose :

Se montre diminuée chez l'enfant et chez la mère.

Respectivement : = 67 % des germes sont phagocytés chez un témoin.
= 33 % chez G... Cyril
= 48 % chez la mère
= 62 % chez le père

Le pouvoir bactéricide :

Est apprécié par la lyse des germes qui ont été phagocytés.
Elle revient normale pour l'enfant.
La courbe de décroissance des germes intra-cellulaires étant comparable à celle d'un témoin, du père et de la mère.

A la même période, sont pratiqués des DOSAGES DU COMPLEMENT TOTAL qui reviennent normaux.

Respectivement : 42,5 U. - 47 U. - 52,5 U. (N = 50 U.)

(Selon la méthode de CABATTE et MEYER).

La FRACTION C'_3 : Revient également normale chez l'enfant, comparativement au père et à la mère.

RESULTATS :

- Cyril = 162 mg/100 ml
- Père = 175 mg/100 ml

- Cyril = 195 mg/100 ml
- Mère = 140 mg/100 ml

- Cyril = 170 mg/100 ml
- Témoin = 205 mg/100 ml

La moyenne pour Cyril s'établit à 178 mg/100 ml

(Chez l'adulte : elle est comprise entre 145 et 222mg/ 100 ml).

Sont par ailleurs pratiqués :

UN DOSAGE DE PNEUMO-LYSINE :

Qui revient normal

UN DOSAGE D'ANTI-STAPHYLOLYSINE :

Qui revient à 3,68 U. (N étant inférieure à 2 U.)

DEBUT JUIN :

Une IMMUNO-ELECTROPHORESE précise une augmentation discrète des IgG, une forte augmentation des IgM, le complément étant normal.

On apprécie alors l'IMMUNITE HUMORALE de l'enfant par la pratique des vaccinations : Diphtérie - Tétanos - Polio, les 11 JUIN, 10 JUILLET et 10 AOUT.

On observe pour la Polio. une augmentation normale des anticorps après ces injections et pour le Tétanos, même montée de 0 à 2 048.

Durant cette année 1971, sont également pratiqués :

- Un test de transformation lymphoblastique qui est normal
- Des tests cutanés (DR. MONANGE) : qui traduisent une bonne réaction au staphylocoque en particulier.

Jusqu'en OCTOBRE 1972 :
Aucun épisode infectieux n'est relevé.

A cette date, une Adénite maxillaire gauche provoquée par un Staphylocoque doré, réagit bien à la RIFOCINE, par voie locale.

Sont pratiqués durant l'hospitalisation :

- Un dosage des LYSOZYMES (INSTITUT PASTEUR DE LYON)

  9,5 γ / ml (normal)

- Un pouvoir phagocytaire et bactéricide :

  Sur l'E. COLI qui est normal.

- Le taux du complément total :

16,5 Unités = 50 %

Par contre, le 19 OCTOBRE 1972, un nouveau test de HOLMES (DR. DUZER) revient franchement positif : 60 % des polynucléaires phagocytent (témoin : 90 %), aucun ne réduit le N.B.T. (témoin 90 %).

EN AOUT I973 :

Apparition d'une tuméfaction crurale avec fièvre et qui prend l'aspect progressivement d'une adénite suppurée. On retrouve un Staphylocoque doré au niveau de cette adénite.

Une mise à plat chirurgicale est pratiquée. L'enfant est placé sous SUVIPEN. Progressivement, l'état s'améliore jusqu'en OCTOBRE 1973 où la cicatrisation de cette adénite sera terminée.

EN NOVEMBRE 1973.

Nouvelle adénite cervicale qui régresse très rapidement sous traitement antibiotique : AMPICILLINE.

EN DECEMBRE : 3 angines successives sont contrôlées par un traitement antibiotique.

EN FEVRIER 1974 : L'enfant subit une ablation des végétations qui se passe sans aucune complication.

AU MOIS DE MAI 1974 :

Au cours de l'examen de contrôle systématique, l'enfant présente une rhinorrhée purulente et l'examen révèle la présence d'une hépatomégalie avec un gros lobe gauche, contenant une masse non fluctuante et non douloureuse.

L'enfant présente également un adéno-phlegmon antérieur sus-hyoïdien. Il est confié aux chirurgiens pour une mise à plat de cet adéno-phlegmon qui révèlera la présence d'un staphylocoque doré, et, d'autre part, une laparotomie médiane afin d'examiner cette hépatomégalie et pratiquer une biopsie chirurgicale.

L'aspect du foie paraît normal et la biopsie ne permet pas de retrouver d'abcès hépatique.

L'examen histologique, par ailleurs, (PR. MICHIELS) est normal.

JUSQU'EN DECEMBRE 1974,

l'enfant ne présente pas d'incidents infectieux.

A cette date, au début du mois, une fièvre apparaît, qui va être trainante entre 37° et 38°, alors que l'état général de l'enfant s'altérera progressivement. Il deviendra pâle, asthenique, anorexique.

LE 17 DECEMBRE : une hépatomégalie à plus de 2 travers de doigts est notée, alors que la fièvre est montée à 39° depuis 48 Heures. On ne retrouve, par ailleurs, aucun signe de localisation.

La numération formule est à 18 300 globules blancs dont 74 % de polynucléaires.

La radiographie pulmonaire pratiquée montre un parenchyme normal mais une surélévation de la coupole droite.

LE 23 DECEMBRE :

Un épanchement pleural de la base droite avec foyer pneumonique entraine l'hospitalisation de l'enfant.

Les hémocultures pratiquées sont négatives, mais la ponction pleurale du 26 DECEMBRE révèle la présence d'un staphylocoque doré dans cet épanchement.

L'antibiothérapie reçue par l'enfant avait été initialement celle de l'association : AMPICILLINE-GENTAMYCINE, puis l'AMPICILLINE fut remplacée après 48 Heures par du KEFLIN à la dose de 600 mg X 4, puis le pouvoir bactéricide des antibiotiques ayant pu être déterminé, afin de garder en réserve une association plus efficace, l'enfant fut placé sous l'association PENICILLINE-STREPTOMYCINE : 7 millions et 500 mg pendant 4 jours.

Entre-temps, l'enfant était passé le 30 DECEMBRE en CHIRURGIE I du Professeur VIARD pour subir un drainage chirurgical de sa pleurésie droite purulente. Celui-ci pratiqué le 28 DECEMBRE, ramène une quantité de 300 cc de pus, dans lequel fut retrouvé un staphylocoque doré.

L'amélioration respiratoire fut nette, une apyrexie également fut notée pendant 3 jours.

LE 31 DECEMBRE

La fièvre réapparait, les troubles respiratoires reviennent au premier plan. Une succesion de drainages difficiles n'améliore pas la scène clinique.

Devant l'absence d'amélioration de la fièvre qui oscille entre 38° et 40°, on met l'enfant sous l'association : KEFLIN 2,6 g - GENTAMYCINE 40 mg à partir du 1er JANVIER 1975.

L'enfant subit alors ses premières transfusions de globules blancs, les 4, 6 et 7 JANVIER 1975, soit 12 jours après le début de la pleurésie, et devant l'inefficacité des antibiotiques utilisés.

- LE 4 JANVIER, l'enfant reçoit une transfusion de globules blancs de donneur normal, de concentration $2,2\text{-}10^{10}$.

  Un effet est noté sur la température qui chute de 39° à 37° et ce, pendant quelques heures.

- Une deuxième transfusion pratiquée le 6 JANVIER, alors que la fièvre est remontée à plus de 39°, apportera une quantité de $0,8\text{-}10^{10}$ leucocytes.

  Aucun effet notable sur la fièvre n'est à remarquer.

- LE 7 JANVIER, une nouvelle transfusion de $2,7\text{-}10^{10}$ leucocytes entraine une défervescence qui se maintiendra pendant 5 jours.

Après cette amélioration transitoire, l'on est obligé de pratiquer une thoracotomie pour décorticage de la plèvre (réalisée le 15 JANVIER par le PR. VIARD).

FAIT SUITE A CETTE INTERVENTION,

Une période de 3 jours où l'enfant est très fébrile entre 39° et 40°. Les transfusions de globules blancs sont alors reprises.

LE 18 JANVIER 1975

La transfusion comportant $1,6\text{-}10^{10}$ leucocytes, entrainera une défervescence pendant 48 Heures, grâce à l'adjonction de 2 nouvelles transfusions de globules blancs les 19 et 20 JANVIER, comportant respectivement $2\text{-}10^{10}$ et $0,9 \times 10^{10}$ leucocytes par transfusion.

LE 21 JANVIER 1975

Cependant, la fièvre réapparait en même temps qu'un rash cutané morbilliforme qui couvre entièrement l'enfant.

On suspecte, compte-tenu de la date, une allergie éventuelle au KEFLIN qui fait arrêter cet antibiotique.

LES 21 ET 22 JANVIER 1975,

Sont pratiquées les deux dernières transfusions de globules blancs respectivement chacune de $0,9\text{-}10^{10}$ leucocytes, qui n'auront aucun effet sur l'hyperthermie supérieure à 40° à laquelle sont associés des épisodes de chocs, évoquant des chocs endo-toxiéniques, mais aucun germe n'est retrouvé dans les divers prélèvements bactériologiques : hémoculture en particulier.

Apparaissent des troubles digestifs à type de diarrhée et des mélénas. Une hépato-splénomégalie importante est retrouvée et un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée est suspecté devant la baisse des facteurs de la coagulation.

L'enfant décèdera le 25 JANVIER 1975 dans un tableau de défaillance poly-viscérale avec troubles de conscience, délire et hyperthermie incontrôlable.

Ainsi, en phase terminale d'une granulomatose septique chronique, 9 transfusions de globules blancs normaux ont entrainé une amélioration très transitoire de l'état général.

Les réactions terminales évoquent une G.V.H. qui n'a pu être confirmée par absence de biopsie cutanée.

RESULTATS
DES
OBSERVATIONS

PROVENANCE DES OBSERVATIONS ETUDIEES

Le recrutement de nos 25 Observations, à partir de Services Pédiatriques généraux, explique la forte majorité de la pathologie leucémique (TABLEAU VI).

7 Observations ont été recueillies dans le service du Professeur ALISON de DIJON.

Parmi lesquelles :

- Une GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE.
  (Suivie par le Professeur Agrégé J.-L NIVELON)

- Un DYSEMBRYOME TESTICULAIRE.
  (adressé par le Centre Anti-Cancéreux G.-F. LECLERC)

- Une AGRANULOCYTOSE IDIOPATHIQUE.

- 4 LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES.

1 LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE
(a été suivie au Centre Anti-Cancéreux C.-F. LECLERC dans le Service du Professeur GUERRIN).

1 LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE
(Fut traitée à la Clinique Médicale du Professeur CORTET)

14 Observations nous furent obligeamment confiées par le Professeur Agrégé GRISCELLI. (HOPITAL DES ENFANTS MALADES).

Parmi lesquelles :

= 10 LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES

= 3 LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES

= 1 AGRANULOCYTOSE TOXIQUE

2 Observations proviennent du Service du Professeur ALAGILLE.

Parmi lesquelles :

= 1 LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE

= 1 LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE

TABLEAU VI

DIAGNOSTICS	NOMBRE DE MALADES
LEUCOSES AIGUES :	
• LYMPHOBLASTIQUES	17
• MYELOBLASTIQUES	4
AGRANULOCYTOSES	2
TUMEUR SOLIDE	1
GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE	1
T O T A L	25

Ces 25 malades subirent dans l'ensemble 28 épisodes infectieux traités par des transfusions de globules blancs associés à une antibiothérapie.

Nous définissons un épisode infectieux comme l'événement clinique qui s'explique par une séméiologie particulière, avec des signes généraux et locaux parfois, dans un état hématologique précis (aplasie, rémission, rechute : si Leucémie) et contrôlé bactériologiquement.

36 cures de transfusions ont été prodiguées. Une cure correspondant à un ensemble de transfusions leucocytaires dont l'intervalle entre chacune d'entre-elles n'excède pas 48 heures.

84 Transfusions de globules blancs furent instituées :

- 28 à partir de malades atteints de Leucémie Myéloïde Chronique et qui proviennent de l'HOPITAL SAINT LOUIS (A. BUSSEL)

- 56 à partir de donneurs normaux dont :

  . 11 proviennent du CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE de CRETEIL (PR. MANNONI)

  . 45 du CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE de DIJON.

Cette répartition est reportée dans le TABLEAU VII.

Nous remarquons qu'un épisode infectieux fut traité par les 2 types de globules blancs, à raison de 3 transfusions de globules blancs de leucémie myéloïde chronique et 4 transfusions de globules blancs normaux, en 3 cures.

Les cures de transfusions de globules blancs provenant de donneurs normaux comportent pratiquement 2 fois plus de transfusions leucocytaires que celles qui étaient issues de malades atteints de leucémie myéloïde chronique (TABLEAU VIII).

TABLEAU VII

GLOBULES BLANCS	NOMBRE D'EPISODES INFECTIEUX	NOMBRE DE CURES	NOMBRE DE TRANSFUSIONS LEUCOCYTAIRES
LEUCOSES MYELOIDES CHRONIQUES	15	18	28
NORMAUX	13	18	56
TOTAL	28	36	84

TABLEAU VIII

NOMBRE DE TRANSFUSIONS DELIVREES EN MOYENNE PAR CURE		
DONNEURS PORTEURS DE LEUCOSES MYELOIDES CHRONIQUES	28 / 18	1,55 TRANSFUSIONS DE LEUCOCYTES
NORMAUX	56 / 18	3,1 TRANSFUSIONS DE LEUCOCYTES

TABLEAU CLINIQUE - GERMES RESPONSABLES

1. LES GERMES GRAM POSITIF.

Sont représentés par le Staphylocoque doré.

Il fut rencontré :

- A 9 reprises au cours d'un tableau septicémique accompagné d'un foyer infectieux à localisation :
  - . Pulmonaire chez 1 malade
  - . Cutanée chez 3 malades

- Dans 2 arthrites purulentes chez le même malade. On ne put le mettre en évidence à l'hémoculture.

- Une pleurésie purulente en phase terminale d'une Granulomatose septique chronique.

2. LES GERMES GRAM NEGATIF.

Sont représentés à importance égale par :
Pseudomonas Aeruginosa - E.Coli - Klebsiella Pneumoniae.

Ils ont entrainé la formation de 5 tableaux septicémiques accompagnés à 2 reprises de foyers cutanés et deux fois de foyers pulmonaires.

3. ON NOTE 2 EPISODES SEPTICEMIQUES MIXTES :

- L'un à Staphylocoque doré et E.Coli
- L'autre à Pseudomonas et E.Coli

4. IL N'A PAS ETE POSSIBLE DE METTRE EN EVIDENCE UN GERME PATHOGENE :

Au cours de 11 épisodes infectieux qui se présentent :

- A 6 reprises sous l'aspect d'une fièvre isolée
- Chez 5 malades par un foyer infectieux :
  - . 2 Panaris
  - . 1 Phlegmon de l'avant-bras
  - . 1 Angine
  - . 1 Pneumopathie

Le germe le plus fréquemment rencontré dans notre Statistique est donc le Staphylocoque doré responsable de 12 épisodes infectieux.

Les germes gram négatif ne sont intervenus que dans 5 épisodes, dont l'un était mixte : Pseudomonas - Colibacille.

TABLEAU IX - TABLEAUX CLINIQUES - GERMES

TABLEAUX \ GERMES	STAPHYLOCOQUES	PSEUDOMONAS AERUGINOSA	COLIBACILLES	KLEBSIELLE	INDETERMINE
SEPTICEMIES	9	2	2	2	-
FOYERS PULMONAIRES	2	-	-	2	1
FOYERS CUTANES	3	1	1	-	2 (Panaris) 1 (Phlegmon-bras)
AUTRES Angines Arthrites	2	-	-	-	1
FIEVRE ISOLEE	6				

RAPPORTS EPISODES INFECTIEUX - TERRAINS
CHEZ LES MALADES LEUCEMIQUES

A QUELLE PERIODE DE LA MALADIE LEUCEMIQUE S'EST DECLAREE L'INFECTION QUE NOUS AVONS TRAITEE ?

Sur les 24 Episodes :

- 11 Se situent dans les premières semaines de la maladie, soit :
  - Dans le tableau initial qui révèle la Leucémie
  - Dans la phase d'aplasie médullaire post-chimio-thérapique.

- 5 Fois, l'infection complique une rechute, au cours de la maladie hématologique.

- A 8 Reprises, l'infection prend place dans les dernières semaines de l'hémopathie.

R E S U L T A T S

Nous présenterons nos résultats sous la forme de trois tableaux.

LE PREMIER TABLEAU : Rapporte nos résultats en fonction de la qualité des globules blancs transfusés.

LE DEUXIEME TABLEAU : Précise les moyennes des doses efficaces et inefficaces.

LE TROISIEME TABLEAU : Exprime l'efficacité des transfusions en fonction du tableau clinique et du germe responsable.

I. RESULTATS EN FONCTION DU TYPE DES LEUCOCYTES TRANSFUSES.

(TABLEAU X)

- 61 % des transfusions de leucocytes de globules blancs provenant de malades porteurs de leucémie myéloïde chronique furent efficaces.

- 64 % des transfusions leucocytaires des globules blancs normaux.

TABLEAU X.- RAPPORTS ENTRE L'EFFICACITE CLINIQUE
ET LE TYPE DES GLOBULES BLANCS

GLOBULES BLANCS	RESULTATS CLINIQUES		NOMBRE DE CAS		POURCENTAGE
LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES	EFFICACITE	Totale	13		61 %
		Partielle	4		
	INEFFICACITE			11	39 %
NORMAUX	EFFICACITE	Totale	18		64 %
		Partielle	18		
	INEFFICACITE			20	36 %
TOTAL/84	EFFICACITE		53		63 %
	INEFFICACITE			31	37 %

Cependant, un effet plus prolongé et plus souvent total, d'emblée est remarquable dans la série des malades ayant reçu des globules blancs provenant de malades porteurs de Leucémie myéloïde chronique.

II. LES DOSES MOYENNES. (TABLEAU XI)

1. Transfusions efficaces :

a) Pour les globules blancs de leucémie myéloïde chronique est de : $0,92 \times 10^{11}$

b) Pour la série des globules blancs sains est de $0,26 \times 10^{11}$

2. Transfusions inefficaces :

a) Pour les transfusions de leucocytes provenant de malades porteurs de leucémie myéloïde chronique est de : $0,62 \times 10^{11}$

b) Pour les transfusions de leucocytes de globules blancs normaux : $0,14 \times 10^{11}$

3. Les différences entre les doses moyennes efficaces et inefficaces sont significatives à :

a) Pour les globules blancs de leucémie myéloïde chronique $p = 0,001$

b) Pour les globules blancs normaux : $p = 0,02$

TABLEAU XI - DOSES MOYENNES - QUALITE DES RESULTATS

LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES	EFFICACITE	$0,92 \times 10^{11}$	p = 0,001
	INEFFICACITE	$0,62 \times 10^{11}$	
GLOBULES BLANCS NORMAUX	EFFICACITE	$0,26 \times 10^{11}$	p = 0,02
	INEFFICACITE	$0,14 \times 10^{11}$	

Ainsi, pour atteindre une efficacité clinique, il est donc nécessaire de transfuser 3 fois plus de globules blancs provenant de malades porteurs de Leucémie Myéloïde chronique que des globules blancs normaux.

Cette notion quantitative avait déjà été exprimée par BENBUNAN et Coll.(1973).

III. RESULTATS EN FONCTION DU TABLEAU CLINIQUE ET DU GERME RESPONSABLE.

(TABLEAU N° XII).

1. Nous isolerons les cas dits "indéterminés" :

Où le tableau clinique se résume :

- En une simple fièvre, sans aucun signe de localisation et sans aucun germe décelable.
  4 fois sur 6 cas ainsi définis, la scène clinique s'est améliorée.

- Les foyers où aucun germe ne peut être mis en évidence :
  - . 1 cas de pneumopathie
  - . 3 cas de lésions cutanées (2 panaris - 1 phlegmon)

Ni la pneumopathie ni le phlegmon n'évolueront favorablement.

2. Pour les affections "déterminées"

Sur le plan clinique et biologique nous remarquerons :

- 86 % de bons résultats au cours des infections à gram positif
- 55 % de bons résultats au cours des infections à gram négatif

TABLEAU XII

GERMES / TABLEAUX	GRAM POSITIF	GRAM NEGATIF	RESULTATS	GERMES NON IDENTIFIES	RESULTATS GLOBAUX
SEPTICEMIES	8/8	3/5	11/15	4/6	78 %
FOYERS PULMONAIRES	0/2	2/2	2/4	0/1	40 %
FOYERS CUTANES	3/3	0/2	3/5	2/3	62 %
FOYERS ARTICULAIRES	2/2		2/2		100 %
RESULTATS	13/15 = 86 %	5/9 = 55 %	18/24 = 75 %	6/10 = 60 %	

RESULTATS POSITIFS EN FONCTION DES GERMES

En fonction du tableau clinique, quel que soit le germe :

- 84 % de bons résultats dans les septicémies
- 50 % de résultats satisfaisants chez les malades atteints de foyers pulmonaires
- 60 % Pour les malades atteints de foyers cutanés.

On constate enfin, que :

- 75 % des résultats furent favorables lorsqu'on a pu identifier un germe, quel que soit le tableau clinique présenté.
- 60 % Les résultats furent satisfaisants lorsque le germe n'a pu être identifié.

DISCUSSION

Avant de discuter nos résultats, nous préciserons les critères d'efficacité cliniques et hématologiques qui nous paraissent devoir être retenus.

Nous essayerons de répondre ainsi à la question : les transfusions de leucocytes sont elles efficaces dans la lutte anti-infectieuse ?

Nous étudierons enfin les facteurs qui participent à l'efficacité de ces transfusions de leucocytes.

Ils sont de trois ordres :

1.- Certains dépendent des globules blancs transfusés eux-mêmes (nombre de leucocytes transfusés, qualités fonctionnelles des cellules, compatibilité immunologique).

2.- D'autres, dépendent de la thérapeutique qui accompagne la transfusion de leucocytes (efficacité de l'antibiothérapie).

3.- Certains facteurs sont dépendants du terrain et du type d'infection (état hématologique du patient, présence d'un foyer infectieux ...).

I. QUELS CRITERES CLINIQUES ET HEMATOLOGIQUES PEUT-ON RETENIR POUR APPRECIER L'EFFICACITE DES TRANSFUSIONS DE LEUCOCYTES ?

Ces critères ont été diversement choisis par les auteurs. Ceci explique la difficulté qu'il y a, à comparer les différentes statistiques exprimant l'efficacité des transfusions de leucocytes.

On peut s'accorder à reconnaitre :

SUR LE PLAN CLINIQUE :

- Qu'une disparition de la fièvre à plus de 48 heures
- Qu'une amélioration rapide de l'état général
- Qu'une modification de l'état local avec :
  - . L'apparition d'un foyer jusque-là invisible
  - . Une suppuration au niveau de ce foyer
  - . La régression ou le nettoyage

sont des critères d'action de la transfusion de leucocytes.

SUR LE PLAN BACTERIOLOGIQUE :

La disparition du germe dans les prélèvements bactériologiques qui préexistait avant la transfusion de leucocytes est le témoin du succès de la thérapeutique.

SUR LE PLAN HEMATOLOGIQUE :

L'augmentation de la polynucléose circulante, une heure après la transfusion, afin de permettre à l'équilibre entre secteur circulant et secteur marginal de se réaliser, constitue également un excellent critère.

Cependant, l'absence de numération formule pratiquée une heure après les transfusions, est trop constante dans notre série pour nous permettre d'apprécier ce paramètre hématologique. Les numérations formules ont été pratiquées effectivement 24 heures après.

Compte-tenu de nos connaissances actuelles sur la cinétique du polynucléaire, il est difficile d'interpréter comme facteur favorable, une telle augmentation 24 heures après.

Donc, en fondant notre appréciation sur les critères d'ordre clinique, nous pouvons séparer nos résultats en trois catégories.

1. EFFETS NULS :

- Aucune amélioration de l'état général
- Aucune action sur la fièvre
- Aucune modification de l'état local

n'est intervenue.

2. EFFETS PARTIELS :

Qui se traduisent par :

- Une défervescence transitoire de quelques heures
- Une amélioration passagère de l'état du malade
- Ou encore, une modification de l'état local avec :

    . soit apparition de foyers
    . soit modification de ces foyers avec suppuration voire nettoyage des foyers.

3. EFFETS POSITIFS :

L'ensemble de ces critères est retrouvé :

- Malade rendu apyrétique pendant plus de 48 heures
- Amélioration notable de l'état général
- Amélioration de l'état local

Il est important également de préciser que l'appréciation de l'efficacité des transfusions de leucocytes peut se faire à deux niveaux :

1. Soit on ne considère que la transfusion de leucocytes en temps que telle et on apprécie son action selon les critères ci-dessus, c'est ce que nous avons indiqué dans le TABLEAU N° XII.

2. Soit on peut se placer au niveau de l'épisode infectieux et apprécier l'ensemble des transfusions de leucocytes sur l'épisode infectieux et sur son évolution.

Dans ce deuxième cas, il est bien évident que l'on fait appel également à d'autres facteurs, tels que ceux dépendant du terrain et de la thérapeutique qui accompagne les transfusions de leucocytes.

En effet, la sortie d'aplasie, donc la régénération médullaire, est un facteur qui intervient dans quelques unes de nos observations, mais on considère alors qu'il y a un effet de sommation entre la transfusion leucocytaire et la sortie d'aplasie. On ne peut, dans ce cas, faire la part de la transfusion de globules blancs.

D'un point de vue pratique, les critères d'efficacité qui doivent être retenus sont :

a) L'action sur la fièvre :

Ce signe a le mérite d'avoir une valeur objective.
L'effet peut être total ou partiel.

b) Une modification de l'état local :

Dans nos observations, les foyers les plus souvent rencontrés sont les foyers pulmonaires et cutanés et, à deux reprises, des foyers articulaires.

- Les foyers pulmonaires :

L'action de la transfusion de leucocytes se traduit par l'apparition d'images radiographiques, alors que la symptomatologie était, au départ, peu évocatrice d'une localisation pulmonaire.

Parfois, ces transfusions entrainent une disparition rapide des foyers pulmonaires.

- Les foyers cutanés :

Un phénomène de maturation du foyer et l'apparition des signes inflammatoires classiques, absents jusque-là, ont été notés.

II. LES TRANSFUSIONS DE LEUCOCYTES SONT-ELLES EFFICACES ?

Les résultats de nos transfusions, en terme d'efficacité, sont rassemblés dans le TABLEAU N° X.

Un effet bénéfique a été obtenu dans un peu plus de 60 % des cas. Ce résultat est comparable à ceux publiés dans la littérature.

MORSE (1961) obtient, dans une série de 26 malades, une apyrexie pour 12 d'entre eux. SCHWARZENBERG et Coll. (1967) notent une amélioration dans 50 % des cas.

HOLLANDE (1970) dans sa Thèse observe un effet appréciable des transfusions dans 52 % des épisodes infectieux, alors que l'augmentation de la polynucléose n'intervient qu'une fois sur trois.

Pour BENBUNAN et Coll. (1973) 58 % des transfusions seraient efficaces, et pour MANNONI (1974) dans 70 % des cas, si le nombre de cellules injectées est supérieur à 1×10^{10} / m2 et s'il n'existe pas d'anticorps anti-leucocytes.

On peut donc conclure à une efficacité clinique des transfusions de globules blancs. D'ailleurs, des expérimentations sur l'animal avaient précédé l'utilisation clinique de cette thérapeutique.

CLIFT et Coll. (1969) avaient montré l'intérêt de la transfusion de leucocytes chez le chien atteint de Septicémie à gram négatif.

III. QUELS SONT LES FACTEURS QUI INTERVIENNENT SUR L'EFFICACITE ?

Plusieurs facteurs méritent d'être discutés.

- Existe-t'il un effet dose ?
- Quelle est la qualité fonctionnelle des globules blancs transfusés ?
- Une compatibilité HL-A parfaite est-elle nécessaire ?
- Quelle est la place de l'antibiothérapie ?
- Quelle est l'influence du germe et du terrain ?

A. L'EFFET - DOSE.

Dès les premières transfusions de leucocytes de Leucémie Myéloïde Chronique, un effet-dose avait été démontré.

L'équipe de MATHE-SCHWARZENBERG a situé le seuil d'efficacité au chiffre de 1×10^{11} Leucocytes.

Dans une série de 250 malades, l'infection est contrôlée dans 40 % des cas, lorsque le nombre de cellules transfusées est inférieur à 1×10^{11}, dans 61 % des cas, lorsqu'il est supérieur à 1×10^{11} (HOLLANDE 1970).

Pour BENBUNAN et Coll. (1973) : un minimum de 5×10^{10} granulocytes normaux doivent être transfusés pour atteindre une efficacité clinique et hématologique.

La plupart des auteurs Anglo-Saxons fixe la dose seuil minima à 1×10^{10} granulocytes normaux par m2 de surface corporelle.

Dans notre expérience personnelle, nous avons remarqué que, lors des transfusions "efficaces", le chiffre moyen de leucocytes provenant de donneurs porteurs de Leucémie Myéloïde chronique, injectés, est de $0,92 \times 10^{11}$/ m2. Ce chiffre est donc très voisin des résultats publiés.

La moyenne des leucocytes dans les transfusions "inefficaces" s'établit par contre à $0,62 \times 10^{11}$ / m2.
La différence est significative : a $p = 0,001$.

En ce qui concerne les transfusions de globules blancs normaux, il faut injecter une concentration moyenne de $2,6 \times 10^{10}$ cellules / m2, pour obtenir un résultat clinique. Ce chiffre, voisin de celui obtenu dans les statistiques américaines, est très inférieur au seuil minimum fixé par BENBUNAN.
Il faut noter que notre série est constituée d'une population d'enfants.

Par contre, lorsque nous n'avons pas trouvé d'efficacité après la transfusion, le chiffre moyen de cellules injectées est de $1,4 \times 10^{10}$ cellules / m2.
La différence est significative : a $p = 0,02$.

Il faut donc trois fois moins de globules blancs normaux que de globules blancs provenant de donneurs atteints de Leucémie Myéloïde Chronique, pour atteindre une efficacité clinique identique. Ceci avait déjà été noté par BENBUNAN et Coll.(1973).

Le nombre des transfusions de leucocytes et leur fréquence sont deux facteurs qui interviennent également sur l'efficacité.

GRAW et Coll. (1972) avaient déjà noté que l'efficacité des transfusions augmentait avec leur nombre, et que, après quatre transfusions, l'efficacité était de 100 % chez les malades transfusés.

Mc CREDIE et Coll. (1974) rapportent une expérience similaire, puisqu'ils obtiennent 75 % d'efficacité lorsque le nombre de transfusions est supérieur à 3, 57 % d'efficacité lorsque ce nombre est inférieur à 3 transfusions.

LOWENTHAL (1974) rapporte une expérience identique pour les transfusions de leucocytes de Leucémie Myéloïde chronique.

Ceci est en accord avec les résultats de notre investigation. Cependant, comme le montrent les chiffres figurant dans le TABLEAU N° XI, pour atteindre une efficacité clinique, il nous a fallu toujours plus de transfusions de globules blancs normaux que de transfusions de globules blancs de leucémie myéloïde chronique.

B. LA QUALITE FONCTIONNELLE DES LEUCOCYTES TRANSFUSES.

Ce facteur est important à considérer car une intégrité morphologique et fonctionnelle du leucocyte est bien sûr nécessaire pour que l'efficacité clinique soit possible.

METHODES D'ETUDE DE LA FONCTION DU LEUCOCYTE :

La majorité des auteurs ont recours à :

- L'étude du pouvoir phagocytaire du leucocyte
- L'étude du pouvoir bactéricide

Nous rajouterons également à ces critères l'étude du devenir in vivo du granulocyte transfusé par la mesure de la demi-vie du leucocyte, qui a été particulièrement étudiée par DRESCH et coll. (1973).

Dans l'ensemble des cas rapportés dans la littérature, il est remarqué que la fonction du leucocyte est conservée après la séparation :

- La viabilité
- Le chimiotactisme
- La phagocytose
- La bactéricidie

ne sont pas perturbés.

La réduction du nitro-bleu de tétrazolium est la traduction de l'augmentation du métabolisme cellulaire pendant la phagocytose. La capacité de phagocytose des granulocytes préparés par le séparateur Haemonetics a été étudié par HUESTIS (1974) et par SCHIFFER (1975). Elle est conservée vis-à-vis de candida albicans et de staphylococcus auréus. La cinétique des cellules transfusées a été particulièrement bien étudiée par KAUDER et Coll., qui ont montré que, les granulocytes autologues ou allogèniques injectés à des receveurs qui n'avaient jamais reçu de transfusions auparavant, se répartissaient dans un pool total de taille identique. De plus, qu'il existait un même rapport entre les cellules circulantes et les cellules marginales.

Cependant, la demi-vie des globules blancs allogéniques semble diminuée. La migration des cellules vers les foyers inflammatoires est plus lente. Jusqu'à ce jour, la raison de cette différence n'est pas élucidée.

CONCLUSION : Les analyses cinétiques et les tests in vitro confirment la capacité fonctionnelle des globules transfusés.

C. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES.

Ces facteurs sont d'une importance capitale. Leur intervention est malgré tout encore diversement appréciée et discutée. Elle a été supposée très tôt, dès les premières transfusions de leucocytes, en raison des réactions transfusionnelles fébriles observées et secondaires à un conflit immunologique entre allo-anticorps antileucocytaires et les leucocytes transfusés.

La réaction transfusionnelle semble n'apparaître que lorsque le titre de l'anticorps est élevé et que le nombre des leucocytes transfusés dépasse un seuil estimé à 1×10^9. Elle se traduit par une sensation de malaise et de tachycardie. Après une période de latence apparaissent frissons, céphalées, fièvre. De plus, les leucocytes transfusés sont immédiatement détruits, dès qu'ils sont en circulation.

L'allo-immunisation post-transfusionnelle est, hélas, une complication fréquente.
On estime qu'après une transfusion sanguine : 3 % des receveurs possèdent des anticorps anti-HL-A, après dix transfusions : 10 % des receveurs, après 50 transfusions : 100 % des malades sont immunisés.

Seul le groupage HL-A du couple donneur-receveur devrait permettre de prévenir l'allo-immunisation anti-HL-A. Cependant, lorsque l'on se souvient que le système HL-A est un système poly-allélique à deux loci possèdant plus de 15 antigènes connus au 1er locus, plus de 20 au 2ème locus, on conçoit la nécessité d'avoir à sa disposition un pool important de donneurs potentiels.

La constitution d'un fichier national, en cours de réalisation, devrait nous permettre de résoudre très rapidement les problèmes transfusionnels dès qu'il existe une allo-immunisation complexe.

De nombreuses discussions sont consacrées aujourd'hui aux corrélations qui pourraient exister entre l'efficacité des transfusions et le degré de compatibilité dans le système HL-A entre le receveur et le donneur.

En se basant sur le taux de récupération horaire des transfusions : GRAW et Coll. (1972) ont montré qu'il existe une relation entre ce taux de récupération, témoin de l'efficacité de la transfusion, et le degré de compatibilité HL-A et ABO. C'est ainsi que dans le cadre de donneur-receveur HL-A et ABO compatibles, la moyenne de ces taux de récupération s'établit à 50 %.

Ces taux diminuent à 28 % lorsqu'une incompatibilité HL-A existe. Il est de 17 % pour deux incompatibilités et de 3 % lorsqu'il existe trois incompatibilités.
Au cours de cette étude, les auteurs ont également établi que les taux de récupération de transfusions de leucocytes préparés à partir d'un pool de donneurs, s'établissaient autour de 5 % et qu'ils étaient également voisins de 5 % lorsqu'il existait une incompatibilité ABO entre donneur et receveur.

MISCHLER - HIGBY - DEBRUYERE - MORIAUX (1974) trouvent également une relation entre l'efficacité clinique et le taux de compatibilité HL-A.

Par contre, HESTER et Coll. (1974), MANNONI et Coll. (1974) n'ont trouvé aucune relation entre efficacité et compatibilité HL-A.

CONCLUSION :

Il ne semble pas qu'une compatibilité immunologique dans le système HL-A soit absolument nécessaire entre donneur et receveur.

La présence d'un allo-anticorps dirigé contre les cellules transfusées entraine une inefficacité totale de la thérapeutique. Seule, une épreuve de compatibilité croisée peut permettre d'éviter les accidents résultant d'un tel conflit.

En cas d'immunisation complexe du receveur, seule l'identification du ou des anticorps recontrés et le typage HL-A des malades et des donneurs peut permettre la poursuite de la thérapeutique.

D. ROLE DE L'ANTIBIOTHERAPIE.

Son rôle reste primordial dans la lutte anti-infectieuse. Les principes qui régissent son administration et sa conduite doivent tenir compte des caractéristiques des infections et du terrain sur lesquels on l'applique.

La gravité, la rapide évolution des infections chez des malades aux défenses anti-infectieuses altérées, conduisent à prescrire rapidement, et à doses maximales, par voie intraveineuse, les catégories d'antibiotiques bactéricides. (ROCHANT 1975).

L'étiologie bactérienne étant souvent indéterminée au début de l'infection, la majorité des auteurs pronent l'association d'une Céphalosporine et d'un Aminoside. La grande fréquence des infections à Pseudomonas aeruginosa a fait introduire dans les associations initiales la Carbenicilline.

L'efficacité de cette antibiothérapie est optimale lorsqu'une étude in vitro du pouvoir bactéricide a pu être réalisée sur la souche microbienne responsable (SCHIMPF et Coll. 1972). Cependant, il est fréquent qu'aucun germe ne soit isolé au décours de ce premier bilan bactériologique.

Pour LEVINE et Coll. (1974), si dans ces circonstances aucune amélioration n'est obtenue après une semaine, on est en droit d'arrêter cette antibiothérapie initiale et de la remplacer par une association d'antibiotiques dirigée contre les germes anaérobies et les éléments fongiques.

Pour d'autres auteurs, une fièvre qui se prolonge plus de 48 Heures, traduit probablement une inefficacité de l'antibiothérapie (ROCHANT 1975).

Attendre que soit faite la preuve de l'inefficacité de l'antibiothérapie, avant d'instituer la transfusion de globules blancs, était l'attitude thérapeutique adoptée autrefois.

Nous pensons qu'un effet synergique est à rechercher, en instituant le plus précocément possible la transfusion de leucocytes si l'état sanguin du malade l'exige.

E. INFLUENCE DU GERME.

Les résultats dépendent également du type de l'infection, avec ou non présence de foyer et identification du germe responsable.

Les résultats de notre étude sont en accord avec ceux de la littérature.

Pour LOWENTHAL et Coll. (1975) : 50 % des épisodes infectieux sont contrôlés lorsque le germe a pu être identifié. Quand le diagnostic bactériologique n'a pu être porté : 29 % seulement des épisodes infectieux sont jugulés.

En outre, le pourcentage de survie est plus élevé chez les malades atteints d'infections à gram positif (82 %) que chez ceux atteints d'infections à gram négatif (63 %).

Les foyers pulmonaires paraissent également plus difficilement contrôlables.

F. INFLUENCE DU TERRAIN.

SCHWARZENBERG et Coll. (1974) relèvent une plus grande efficacité des transfusions de leucocytes chez les malades porteurs de tumeurs solides que chez les malades leucémiques.

La quantité de globules blancs à transfuser chez les aplasiques leur semble devoir être plus importante.

Dans notre OBSERVATION N° 22, chez un enfant porteur d'un dysembryome testiculaire, nous n'avons pas pu juger de l'efficacité des transfusions car l'antibiothérapie n'était pas adaptée.

L'agranulocytose toxique, malgré l'absence d'élévation du chiffre des polynucléaires circulants, fut contrôlée du point de vue infectieux.

La granulomatose septique chronique, OBSERVATION N° 25, décrite pour la première fois par : BERENDES, BRIDGES et GOOD (1957), — se caractérise cliniquement par des épisodes infectieux récidivants touchant avec prédilection les ganglions lymphatiques et la peau.
Le staphylocoque doré est le germe le plus souvent rencontré.

L'atteinte hépatique et pulmonaire est un tournant évolutif important dans la maladie. L'issue fatale est la règle, dans un délai de quelques années.

Il s'agit d'une granulocytopathie.

Le déficit du pouvoir bactéricide du granuleux, vis-à-vis de certains germes, dépend de troubles enzymatiques qui régissent les mécanismes d'oxydo-réduction qui jouent un rôle dans la phagocytose.

Un déficit en NADH-Oxydase, se traduit par l'absence de réduction du Nitro-bleu de tétrazolium.

D'autres atteintes enzymatiques ont été notées :
Celle de la G_6PD leucocytaire, nécessaire à la formation du NADPH dans le shunt des hexoses mono-phosphates.

-HOLMES (1970) relève également un déficit du gluthation peroxydase.

Un deuxième système bactéricide, faisant intervenir l'H_2O_2, la myéloperoxydase, et un halogène, ou le thiocyanate, peut être déficient.

Les caractéristiques du germe, producteur ou non d'H_2O_2 et possèdant ou non une catalase, interviennent dans la sélectivité bactéricide du système.

L'hétérogénéité étio-pathogénique est sous-tendue par une diversité génétique.

A côté de la forme la plus commune qui touche le garçon, transmise par la mère, dépendant du chromosome X, existe une forme à transmission autosomique et qui touche les filles.

Les thérapeutiques utilisées au cours des épisodes infectieux ont recours avant tout à l'antibiothérapie.

Deux inconvénients se révèlent :

- Les récidives de plus en plus fréquentes des infections augmentent les chances d'une multi-résistance aux antibiotiques.
- La nécessité d'une action intra-leucocytaire de l'antibiotique réduit son pouvoir bactéricide.

Dans ce contexte, l'apport des transfusions de globules blancs est appréciable.

CARSON et Coll. (1965) pronèrent cette thérapeutique.

GRISCELLI et TCHERNIA (1972), RAUBITSCHEK et Coll. (1973) utilisèrent les transfusions dans le traitement d'une aspergillose pulmonaire.

Chez notre malade, OBSERVATION N° 25, une efficacité partielle fut observée. Mais le stade terminal auquel se trouvait l'enfant a hypothéqué le pronostic de l'épisode infectieux.

Lorsque les malades atteints de leucémies aiguës reçoivent les transfusions de leucocytes, ils sont, le plus souvent, en état d'aplasie médullaire.

La sortie de cette aplasie a concouru sans aucun doute, dans quelques observations, à la guérison de l'épisode infectieux contrôlé par les transfusions de leucocytes. Mais dans un nombre de cas appréciable, la régénération médullaire est très postérieure à la résolution de l'épisode infectieux. Dans ces circonstances, on est autorisé à juger de l'effet favorable des transfusions de leucocytes.

EN RESUME :

La régénération médullaire peu masquer parfois l'effet bénéfique des transfusions de leucocytes.

Il s'agit d'un facteur important dans l'appréciation du pronostic de l'épisode infectieux qui la précède.

COMPLICATIONS DES TRANSFUSIONS

DE LEUCOCYTES

Les premières transfusions de leucocytes ont été émaillées d'un certain nombre de complications.

MORSE (1964) rapporte, après transfusions de leucocytes de Leucémie myéloïde chronique, une élévation de la température, pendant la transfusion, chez 85 % des malades, et, une oppression, voire une dyspnée, chez 25 % d'entre eux.

Ces manifestations peuvent prendre différents aspects, en allant du simple frisson et de l'élévation thermique au choc anaphylactique particulièrement grave, en passant par les complications pulmonaires ou rénales. BUSSEL (1973) relève l'existence de chocs (0,3 %), de signes de défaillance respiratoire (0,7 %) et des manifestations rénales (1 %).

Très souvent, il est possible de mettre en évidence chez le receveur, la présence d'anticorps anti-leucocytes, par les techniques de leuco-agglutination ou de lymphocyto-toxicité. Le conflit immunologique est alors responsable du syndrome "frisson - hyperthermie".

Mais bon nombre "d'incidents" reste inexpliqué.
Trois risques avec une fréquence et une gravité variable peuvent accompagner les transfusions de globules blancs :

- Le risque infectieux
- Le risque de greffe de cellules leucémiques
- Le risque de réaction du greffon contre l'hôte.

1. Les complications infectieuses :

La transmission d'une maladie infectieuse du donneur au receveur au cours d'une transfusion de leucocytes est une complication inhérente à toute thérapeutique transfusionnelle.

Ainsi, l'hépatite virale, le paludisme, la syphilis, mais surtout, la toxoplasmose et la maladie des inclusions cyto-mégaliques ont pu être transmis après transfusion leucocytaire.

Il est en conséquence impératif d'effectuer un bilan clinique et biologique à tous les donneurs afin de prévenir la transmission d'une maladie infectieuse qui pourrait avoir, sur un terrain immuno-déprimé, des conséquences fatales.

2. L'effet greffe :

Cet effet fut recherché par les premiers utilisateurs des transfusions de leucocytes provenant de malades porteurs de leucémie myéloïde chronique.

Favorisé par l'état immuno-suppression dans lequel se trouve les malades, du fait de leur maladie ou bien de la thérapeutique immuno-suppressive qu'ils reçoivent, le nombre important de leucocytes transfusés à partir de malades porteurs de leucémie myéloïde chronique, explique que cet effet peut être noté chez les malades transfusés par ces leucocytes.

L'équipe de MATHE-SCHWARZENBERG qui utilisèrent les premiers en FRANCE les transfusions de globules blancs l'ont relevé à plusieurs reprises dans leurs observations.

L'étude cyto-génétique des cellules chez le receveur permet de reconnaître les cellules provenant de donneurs porteurs de leucémie myéloïde chronique par la présence du chromosome Philadelphie.

La durée d'une telle greffe est variable, et l'on doit attirer l'attention sur le fait qu'elle peut se prolonger.

Ainsi, DEJAULT (1969) dans sa Thèse, relève la persistance de cellules avec chromosome Philadelphie plus de 280 jours après la transfusion.

Plus récemment, GARY et Coll. (1974) ont rapporté la possibilité d'une greffe après la transfusion de $3,32 \times 10^{11}$ leucocytes provenant d'un malade porteur de leucémie myéloïde chronique chez un malade pancytopénique et atteint d'un lymphome.

Les conditions nécessaires à la prise d'une telle greffe sont un nombre important de leucocytes transfusés et l'état particulièrement immuno-déprimé du receveur, notamment à la suite d'une chimiothérapie ou d'une irradiation.

Cette possibilité de greffe de leucémie myéloïde chronique doit conduire à n'utiliser les transfusions de leucocytes provenant de malades porteurs de leucémie myéloïde chronique que chez des malades atteints d'hémopathies malignes.

Si la greffe des leucocytes peut avoir un effet favorable en induisant une rémission hématologique, par un éventuel effet anti-leucémique, elle peut avoir par contre un effet néfaste et grave, qui est celui d'une réaction du greffon contre l'hote, ou G.V.H.

3. La réaction du greffon contre l'hote (G.V.H.) :

Les premiers auteurs qui utilisèrent les transfusions de globules blancs provenant de malades porteurs de Leucémie myéloïde chronique, et MATHE en particulier, ont décrit une complication souvent fatale, qui survenait chez le receveur et qui rappelait la réaction du greffon contre l'hote, secondaire à la greffe de moëlle osseuse.

Ce syndrome apparaissait 8 à 15 jours après les transfusions de leucocytes et avec une fréquence relative, puisque SCHWARZENBERG et Coll. (1967) le mettaient en évidence chez 9 de leurs 24 malades atteints de Leucose aiguë.

BUSSEL et l'équipe de SAINT LOUIS (1974) évaluent la fréquence de la G.V.H. à 0,4 %.

Parmi nos observations, l'apparition d'une maladie secondaire pourrait être discutée à propos de deux cas.

a) L'OBSERVATION N° (Cyril G...) :

Porteur d'une granulomatose septique chronique, cet enfant a présenté dans la phase terminale de la maladie, alors qu'il avait reçu 9 transfusions de globules blancs normaux, un .tableau constitué d'une hyperthermie incontrôlée, d'un rash cutané morbilliforme, qui nous a fait suspecter alors la possibilité d'une réaction allergique au KEFLIN (puisqu'on était au 21ème jour de l'association KEFLIN-GENTALLINE) et de troubles digestifs associant : nausées - vomissements - diarrhée.
Par ailleurs, l'état hépatique et splénique de l'enfant était difficile à juger, du fait de la maladie elle-même: une hépato-splénomégalie existait déjà depuis quelques semaines.

Malheureusement, un contrôle histologique n'a pu être pratiqué et l'on ne peut que suspecter cette réaction.

b) L'OBSERVATION N° (Cédric A ...).

Dans cette observation, des transfusions de leucocytes normaux et provenant de malades atteints de leucémie myéloïde chronique ont été réalisées.

Seule, la première a été suivie d'une efficacité remarquable. Les suivantes ont été sans effet et cet enfant est décédé dans un tableau qui a fait évoquer une réaction de G.V.H.

MATHE-SCHWARZENBERG et Coll. (1965) ont rapporté les divers aspects du syndrome secondaire aux transfusions de leucocytes chez les malades atteints d'hémopathies malignes, en les comparant au syndrome secondaire des transfusions allogéniques de moëlle.

Ils insistent sur les principaux aspects cliniques et biologiques suivants :

1. Le syndrome secondaire associe volontiers :

des troubles gastro-intestinaux qui sont marqués surtout par une diarrhée souvent profuse, des vomissements, des nausées et un état anorexique important.

2. Des troubles hépatiques :

Associant un ictère et une hépatomégalie qui se traduisent biologiquement par des tests hépatiques perturbés.

3. Des manifestations cutanées :

Dont l'évolution est caractéristique.
Le malade est couvert de macules, semblables à celles de la rougeole avec intervalles de peau saine, puis confluence de ces macules qui prennent un aspect oedèmateux et qui s'étendent sur l'ensemble du corps.

Il s'agit d'une véritable érythrodermie, qui, secondairement, va desquamer en grands lambeaux de peau fine.

Les divers signes cutanés sur le plan histologique sont dominés par la vacuolisation et la disparition des cellules basales.

La BIOPSIE CUTANEE est donc indispensable pour porter le diagnostic.

4. Enfin, l'aplasie du système lymphoïde :

Elle se manifeste :

CLINIQUEMENT : Par une très grande susceptibilité aux infections, en particulier, à germes peu pathogènes.

BIOLOGIQUEMENT : Une lymphopénie associée à une hypo-gammaglobulinémie.

L'ASPECT EVOLUTIF peut être variable.

- La forme aiguë

  Très souvent mortelle, apparaissant dans les jours qui suivent la prise de la greffe, constitue le tableau clinique que nous venons de décrire.

- La forme sub-aiguë

  Apparaît plus tardivement, 15 jours à un mois après la prise de la greffe. Les manifestations cliniques sont discrètes.

- Enfin, il existe une forme chronique.

C'est volontiers, dans les formes sub-aiguës et chroniques que le diagnostic est porté devant les manifestations infectieuses notamment virales qui prouvent la fragilité de ces terrains.

EN CONCLUSION :

Le syndrome secondaire se rencontre lorsque deux éléments sont présents :

- Tout d'abord, une transfusion non seulement de granulocytes mais aussi d'un contingent important de cellules immuno-compétentes.
- La nécessité d'un terrain particulièrement immuno-déprimé.

QUELS SONT LES METHODES PREVENTIVES POUR EVITER CE SYNDROME SECONDAIRE ?

MATHE et SCHWARZENBERG (1963), les premiers, proposèrent une incubation de concentré leucocytaire à 37°, pendant une heure 1/2.

La technique le plus fréquemment utilisée consiste à irradier des globules blancs qui doivent être transfués par une dose de 1000 ou de 1500 rads en atmosphère saturée, en oxygène. (BUSSEL 1971).

Cette technique d'une grande efficacité, ne semble pas altéré l'intégrité fonctionnelle du granulocyte.

I N D I C A T I O N S

L'association des transfusions de globules blancs à l'antibiothérapie peut se faire, en théorie, selon plusieurs modes :

1 - On peut instituer l'antibiothérapie qui paraît, à priori, la plus adaptée et attendre la preuve de son inefficacité avant de transfuser les globules blancs.

2 - Après les prélèvements bactériologiques, et dans l'attente de leurs résultats, on pourrait transfuser les globules blancs.

3 - Instituer d'emblée, et en même temps, l'antibiothérapie et les transfusions de leucocytes.

Cependant, certains impératifs sont à relever.

1 - L'identification du germe responsable :

Qui doit être menée avec tenacité, n'est pas toujours possible,
(11 épisodes infectieux sur les 28 que comportent nos observations, n'ont pu être bactériologiquement déterminés) (40 %).

2 - La rapidité et la gravité de l'infection :

Commandent une thérapeutique efficace, instituée précocément.

3 - Les transfusions leucocytaires isolées :

ne peuvent prétendre guérir l'infection.

Compte-tenu de ces impératifs, de notre expérience et des données de la littérature, il nous paraît souhaitable d'instituer très rapidement l'antibiothérapie et les transfusions leucocytaires.

La synergie d'action entre les deux techniques peut ainsi augmenter les chances de faire tourner court l'épisode infectieux.

L'utilisation des transfusions de leucocytes devrait être plus largement répandue et être instituée chaque fois que :

- Chez des malades neutropéniques (moins de 1000 leucocytes ou moins de 500 granulocytes) survient un épisode infectieux dont la gravité est probable sinon certaine, après une antibiothérapie dont l'efficacité, appréciée in vitro et in vivo n'aura pas été suffisante au bout de 24 heures de traitement.

CONCLUSIONS

L'étude de vingt cinq observations d'enfants atteints de processus infectieux divers au décours de l'évolution :

- d'hémopathies malignes
- d'agranulocytose
- de granulomatose septique chronique

nous a permis de préciser la place et les conditions d'utilisation des transfusions de globules blancs dans l'arsenal thérapeutique moderne anti-infectieux.

Les transfusions de globules blancs ne constituent qu'une thérapeutique d'appoint et doivent donc toujours être associées à une antibiothérapie efficace.

En raison de la trop courte durée de vie des polynucléaires, ces transfusions ne doivent, en aucun cas, être utilisées à titre préventif. L'existence d'une fièvre et / ou d'un syndrome infectieux associés à un chiffre de leucocytes périphériques inférieur à 1 000/mm3 ou à un chiffre de polynucléaires inférieur à 500/mm3 est nécessaire pour discuter d'un apport de globules blancs.

La quantité de globules blancs à transfuser est un élément important à considérer ; il existe un effet "dose" incontestable pour les leucocytes de LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (dose moyenne efficace $9,2 \times 10^{10}$ polynucléaires/m2) moins net, mais perceptible, pour les leucocytes provenant de donneurs normaux (dose moyenne efficace $2,6 \times 10^{10}$/m2).

Le succès d'une transfusion de globules blancs dans le cadre de toute réanimation hématologique dépend donc :

- du bien fondé de son indication
- de son association à une antibiothérapie efficace
- de la précocité d'intervention sur le phénomène infectieux.
- et, éventuellement, de la répétition de ces transfusions à doses toujours efficaces.

Le Président de la Thèse :
Professeur M. ALISON

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 3 octobre 1975
Le Doyen, J. B. ROUHEY

B I B L I O G R A P H I E

1. AUR R.J.A., SIMONE J.V., HUSTU M.O.
A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia.
CANCER (PHILAD.) 1972, 29, 381.

2. BENBUNAN M., BUSSEL A., REVIRON J., BOIRON M., BERNARD J.
Les transfusions de granulocytes normaux prélevés sur séparateur de cellules.
Résultats techniques et cliniques.
NOUV. REV. FR. HEMAT. 1973, 13, 4, 469-485.

3. BERENDES H., BRIDGES R.A., GOOD R.A.
A fatal granulomatosis of a new syndrome.
MINN. MED. 1957, 40, 309.

4. BODEY G.P., MONICA B., SATHE Y.S., FREIREICH E.J.
Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia.
ANN. INT. MED. 1966, 1, 328-340

5. BODEY G.P., FREIREICH E.J., FREI E.
Studies of patients in a laminar air flow unit.
CANCER (PHILAD.) 1969, 24, 972.

6. BODEY G.P., GEHAN E.A., FREIREICH E.J. et al.
Protected environment prophylactic antibiotic program in the chemotherapy of acute leukemia.
AMER. J. MED. SCI. 1971, 262, 138.

7. BOGGS D., FREI E., ZIERDT Ch.
Fever in malignant neoplastic disease.
A controlled study of tetracycline therapy.
ANN. INT.MED. 1963, 53, 754-764.

8. BOGGS D.R.
Transfusion of neutrophils as prevention or trestment of infection in patients with neutropenia.
NEW. ENGL. J. MED. 1974, 290, 1055-1062.

9. BUCKNER D., EISEL R., PERRY S.
Blood cell separation in the dog by continous flow centrifugation.
BLOOD 1968, 31, 654-670

10. BUSSEL A., BENBUNAN M., TANZER J., BOIRON M., BOULENGER.
Transfusions de leucocytes au cours des aplasies après chimiothérapie anti-leucocique.
ACTUALITES HEMATOLOGIQUES (Masson) 1971, 169-180

11. BUSSEL A., BENBUNAN M., WEIL M., REVIRON J., JACQUILLAT C., BOIRON., BERNARD J.
White blood cell transfusions in leucemic patients with severe infections.
CANCER RES. 1974, 49, 40-46.

12. CABANNE F., GUERRIN J., TURC J.M.
Indications actuelles des transfusions leucocytaires plaquettaires au cours des traitements anti-mitotiques.
MED. INT. 1974, 9, 4, 289-292.

13. CARSON M.J., CHADWICK D.F., BRUBAKER C.A., CLELAND R.S., LAND B.H.
Progressive septic granulomatosis in 13 boys.
PEDIATRICS 1965, 35, 405.

14. CASTAING M.M.R., MOULINIER J., FAVAREL-GARRIGUES J.Cl., SERVANTIE X.
L'incompatibilité antileucocytaire des polytransfusés.
BORDEAUX MEDICAL 1970, 4, 905-909.

15. CAVEZIAN.
Les transfusions de leucocytes normaux dans les aplasies médullaires.
THESE MED. PARIS 1969 - N° 1103.

16. CLIFT R.A., BUCKNER C.D., WILLIAMS B.M., MICKMAN R.D., THOMAS E.D.
Improved granulocyte procurement with the continous flow centrifuge.
TRANSFUSION (PHILAD.) 1973, 13, 5, 276-282.

17. Mac CREDIE K.B., HESTER J.P., VALLEJOS C., FREIREICH E.
Clinical résults of granulocyte transfusions.
COMM. AT THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON LEUCOCYTE SEPARATION AND TRANSFUSION - LONDON SEPTEMBRE 1974.

18. DALE D.C., REYNOLDS H.Y., PENNINGTON J.E., ELIN R.J., PITTS T.W. GRAW R.G.
Granulocyte transfusion therapy of experimental pseudomonas pneumonia.
J. CLIN. INVEST. 1974, 54, 664-671.

19. DAO Ch.
Infections des agranulocytoses et leur traitement.
SEM. HOP. PARIS 1975, 51, 10, 677-684.

20. DAO Ch.
Les complications infectieuses des leucémies aiguës.
Prévention par une antibiothérapie générale.
Résultats d'une étude prospective portant sur 75 dossiers.
Détermination de l'origine exogène ou endogène des germes de surinfection.
THESE MED. PARIS 1971 - N° 48.

21. DAO Ch., CHICAULT P., DIEBOLD J., CAMILLERI J.P., GERBAL R., BOUSSIER J.
Les infections pulmonaires au cours des leucémies aiguës.
LYON MEDIT. MED 1973, 9, N° spécial, 13, 14, 2481-2498.

22. DEBELAK K.M., EPSTEIN R.B., ANDERSEN B.R.
Granulocyte transfusion in leukopenic dogs, in vivo and in vitro. Fonction of granulocyte obtained by continous flow filtration leukopherasis.
BLOOD 1974, 43, 757.

23. DEJAULT.
Les transfusions leucocytaires au cours des agranulocytoses toxiques médicamenteuses.
THESE MED. BORDEAUX 1969 - N° 196.

24. DJERASSI I., KIM J.S., MITRAKUL C., SUVANSKI U., CIESELKA W.
Filtration leukopherese for separation and concentration of transfusable amounts of normal humain granulocytes.
J. MED. 1970, 1, 358-364.

25. DJERASSI I., KIM J.S., MITRAKUL C., SUVANSKI U., CIESELKA W.
Continous flow filtration leukopheresis.
TRANSFUSION (PHILAD.) 1972, 12, 2, 75-83.

26. DJERASSI I., KIM J.S., SUVANSKI U.
Filtration leukopheresis : principles and techniques for Harvesting and transfusion of filtered granulocytes and monocytes (ABSTRACTS).
PROCEEDINGS OF INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON LEUKOCYTE SEPARATION AND TRANSFUSION : LONDON SEPTEMBRE 1974.

27. DRESH C., NAJEAN Y.
Cinétique des polynucléaires neutrophiles chez l'homme.
REV. EUROP. ETUDES CLIN. BIOL. 1970, 729-739.

28. DRESCH C., NAJEAN Y., BAUCHET J.
Kinetic studies of ^{51}Cr and $DF^{32}P$
Labelled granulocytes.
BRIT. J. HOEMATOL. 1975, 29, 67-80.

29. DREYFUS B.
Destin des granulocytes transfusés.
LE SANG 1948, 19, 570-574.

30. EYRE H.J., GOLDSTEIN I.M., PERRY S., GRAW R.G.
Leukocyte transfusions - fonction of transfused granulocytes
from donors with chronic myelocytic leukemia.
BLOOD 1970, 36, 432-442.

31. FABIANI G.
Les infections consécutives aux carences immunitaires provoquées.
SEM. HOP. PARIS 1970, 46, 19, 1292-1297.

32. FREIREICH E.J., MORSE E.E., BRONSON N.R., CARBONE P.P.
Transfusion of leukocyte from donors with chronic myelocytic
leukemia to leukopenic recipients (ABSTRACT).
J. CLIN. INVEST. 1962, 41, 1359.

33. FREIREICH E.J., LEVIN R.H., WHANG J., SCHMIDT P.J., FREI E.
Bone marrow Homograft following homologous leukocyte transfusion
in patients with acute leukemia.
"LA GREFFE DE CELLULES HEMATOPOIETIQUES ALLOGENIQUES"
CNRS PARIS 1965, 1.

34. GARY A., RATKIN C., COLTMAN A.
Marrow engraftment in a lymphoma patient with profound leukocytosis.
COMM. AT INTERN. SYMPASIUM ON LEUCOCYTES SEPARATION AND
TRANSFUSION - LONDON SEPTEMBRE 1974.

35. GENS R.D.
Transfusions reactions due to leukocyte agglutinins.
PEDIATRICS 1961, 370-372.

36. GOLDMAN M.
Leucocyte separation and transfusion.
BRIT. J. HEMATOL. 1974, 28, 271.

37. GOLDSTEIN I., EYRE H., HENDERSON E., TERASAKI P. GRAW R.
Prédiction of leukocyte transfusion response by leukoagglutination and lymphocytoxicity testing.
CLIN. RES. 1970, 18,2.

38. GOLDSTEIN I.M., EYRE H.J., TERASAKI P.I., HENDERSON E.S., GRAW R.G.
Leukocyte transfusions : role of leukocyte alloantibodies in determining transfusion response.
TRANSFUSION (PHILAD.) 1971, 11, 19-24.

39. GOUDEMAND M., DELMAS MARSALET Y., BAUTERS F.
Les transfusions de leucocytes dans les agranulocytoses post-chimiothérapiques observées au cours des hémopathies malignes.
LILLE MED. 1968, 13, 3, 313-321.

40. GRAW R.G., HENDERSON E.S., PERRY S.
Leukocyte procurement and transfusion into leukopenic patients.
PROC. OF THE WHITE TRANSFUSION : CONGRES DE PARIS JUIN 1969, 233.

41. GRAW R.G., BUCKNER C.D., WHANG-PENG J. ... (Coll.)
Complication of bone marrow transplantation.
G.V.H. disease resulting from chronic myelogenous leukemia leukocyte. transfusions.
LANCET 1970, 2, 338-341.

42. GRAW R.G., EYRE H., GOLDSTEIN I.M., TERASAKI P.I.
Histocompatibility testing for leukocyte transfusion.
LANCET 1970, 2, 77-78.

43. GRAW R.G., HERZIG G.P., EISEL R.J., PERRY S.
Leukocyte and platelet collection from normal donors with the continous flow blood cell separation.
TRANSFUSIONS (PHILAD.) 1971, 11, 94-101.

44. GRAW R.G., HERZIG G.H., PERRY S., HENDERSON E.S.
Normal granulocyte transfusion therapy.
NEW. ENGL. J. MED. 1972, 287, 367-371.

45. GRAW R.G., YANKEE R.A.
Principle of hematologic supportive care.
MED. CLIN. N. AMER. 1973, 57, 441.

46. GRISCELLI C.
Etude de quatorze observations de neutropénies profondes et primitives de l'enfant.
THESE MED. PARIS 1967 - N° 808.

47. GRISCELLI C., TCHERNIA G.
Granulomatose septique chronique : etude granulocytaire et immunologique de six garçons.
ARCH. FRANC. PEDIAT. 1972, 29, 345-364.

48. HAHN H.H., BEATY H.N.
Transtracheal aspiration in the evaluation of patients with pneumonia.
ANN. INTERN. MED. 1970, 72, 183.

49. HATHAWAY W.E., GITHENS J.H., BLACKBURN W.R., FULGINITI V.
KEMPE C.H.
Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children.
Probable human runt disease.
NEW. ENGL. J. MED. 28 OCTOBRE 1965, 273, 18, 953-958.

50. HERCH E.M., BODEY G.P., NIES B.A., FREIREICH E.J.
Causes of death in acute leukemia - A ten years study of 44 patients from 1954 to 1963.
AMER. J. MED. 1965, 193, 105-109.

51. HERZIG G.P., ROOT R.K., GRAW R.G.
Granulocyte collection by C.F. Filtration leukopheresis.
BLOOD 1972, 39, 4, 554-567.

52. HIGBY D.J., JEROME W., EDWARD S., HENDERSON...
Filtration,
Leukopheresis for granulocyte transfusion therapy.
NEW. ENGL. J. MED. 1975, 292, 15, 761-766.

53. HOLLANDE.
Utilisation des transfusions de globules blancs (granulocytes) dans le traitement des états septicémiques avec agranulocytose.
THESE MED. PARIS, 1970 - N° 970.

54. HOLMES B., PARK B.H., MALAWISTA S.E., QUIE P.G., NELSON D.L.
GOOD R.A.
Chronic granulomatous disease in females.
A deficiency of leukocyte glutathione peroxidase.
NEW ENGL. J. MED. 1970, 283, 217.

55. HUESTIS D.W., GOODSITE L.M., PRICE M.J., WHITE R.F.
Granulocyte collection with the haemonetics blood cell separator.
COMM. AT INTERN. SYMPOSIUM ON LEUCOCYTES SEPARATION AND TRANSFUSION - LONDON 1974.

56. HUESTIS D.W.
Collection of granulocytes with the Haemonetics blood processor "Stimulated and unstimulated donors".
COMM. AT. HAEMONETICS RESEARCH INSTITUTE MEETING. BOSTON 1975.

57. HUGHES W.T.
Fatal infections in chilhood leukemia.
AMER. J. DIS. CHILD. 1971, 122, 283-287.

58. HUGHES W.T., SMITH D.R.
Infection during induction of remission in acute lumphocytic leukemia.
CANCER. (PHILAD.). 1973, 31, 1008-1014.

59. HUTTER J.J., HUMBERT J.R., THOREN C.H., HECHT P.D.
Diminution de l'activité bactéricide des leucocytes polymorphonucléaires neutrophiles dans la leucémie aiguë de l'enfant.
COMM. 1er CONGRES D'HEMATOLOGIE DE VITTEL. AVRIL 1975.

60. KAUDER E., BOGGS D.R., ATHEUS J.W., VODOPICK H.A., CARTWRIGHT G.E., WINTROBE M.H.
Leukokinetic studies of normal subjects.
PROC. SOC. EXP. BIOL. (N.Y.). 1965, 120, 595-599.

61. LAMY M., AUSSANNAIRE M., MAUPIN B.
Effet des transfusions de leucocytes dans un syndrome agranulocytaire de l'enfance.
LE SANG. 1952, 23, 1, 1-12.

62. LENN H.J., MEURET G., JUNGE W.F. (St Grall).
Les transfusions de granulocytes : méthode, clinique et indications.
MEDECINE ET HYGIENE 17 AVRIL 1974, 1098, 673-674.

63. LEVACHER A., TANZER J., KOURILSKY F.M., JACQUILLAT C., WEIL M.
Les transfusions de globules blancs.
ACT. HEMATOL. / MASSON EDITIONS PARIS 1967 (8++), 2, 52-59.

64. LEVINE A.S., SIEGEL S.E., SCHREIBER A.D., HAUSER J., PREISLER H.
GOLDSTEIN I.M., SEISLER F., SIMON R., PERRY S., BENNETT J.E.,
HENDERSON E.S.
Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia.
NEW. ENGL. J. MED. 1973, 288, 10, 477-483.

65. LEVINE A.S., SCHIMPFF S.C., GRAW R.G., YOUNG R.C.
Hematologie malignancies and other marrow failure states :
progress in the menagement of complicating infections.
SEMIN. HEMATOL. 1974, 11, 2, 141-202.

66. LEVITAN A.A., PERRY S. (Bethesda, Maryland).
The use of an isolation system in cancer chemotherapy.
AMER. J. MED. 1968, 44, 234-242.

67. LOISEAU-MAROLLEAU M.L.
Contribution à l'étude de l'infection au cours des leucémies aiguës (étude de 139 cas).
PATH. BIOL. 1970, 18, 21, 22, 975-983.

68. LOWENTHAL R.M., GOLDMAN J.M., BUSKARD N.A., MURPHY B.C.,
GROSSMAN L., STORRING R.A., PARK D.S., SPIERS A.S.D., GALTON D.A.G.
Granulocyte transfusions in treatment of infections in patients with acute leukemia and aplastic anemia.
LANCET 1975, 1, 353-358.

69. MALINVAUD G., GAILLARD S., BORIE R.
Préparation de suspensions leucocytaires injectables par leucophorèses en flux continu.
REV. FRANC. TRANSF. 1974, 17, 3, 251-266.

70. MANNONI P., BEAUJEAN F., LEJONC J.C., REYES F., FRUN B., ROCHANT H., DREYFUS B.
Granulocyte transfusion from normal donors of patients with acute leukemia.
ACUTE LEUKEMIA.: 1st INTERN. MEETING OF THERAPY. ROME 1973.

71. MATHE G., SCWARZENBERG L., de VRIES M.J., AMIEL L., CATTAN A., SCHNEIDER M., BINET J.L., TUBIANA M., LALANNE C., SCWARZMANN V., NORDMANN R.
Les divers aspects du syndrome secondaire compliquant les transfusions allogéniques de moëlle osseuse ou des leucocytes chez les sujets atteints d'hémopathies malignes.
EUROP. J. CANCER. 1965, 1, 75-113.

72. MORSE E.E., BRONSON W., CARBONE P.P., FREIREICH E.J.
Effectiveness of granulocyte transfusion form donors with chronic myelocytic leukemia to patients with leukopenia.
CLIN. RES. HEMATOL. 1961, 9, 332.

73. PERRY S., GODWIN H.A., ZIMMERMAN T.S.
Physiology of the granulocytes - Pat 1.
J. AMER. MED. AS. MARCH. 11; 1968, 203, 11, 937-944.

74. POLE J.R.G.
Royal hospital for sick childs (Archives of diseases in childhood).
"USE OF A CONTINOUS FLOW CELL SEPARATION IN PEDIATRICS".

75. PROST R.J.
Transfusion de globules blancs
EMC
LE SANG 1967, 6, 13 018 R 10.

76. RAUBITSCHEK A.A., LEVIN A.S., STITES K.P., SHAW E.B., ENDENBERG H.
Normal granulocyte infusion therapy for aspergillosis in chronic granulomatous disease.
PEDIATRICS 1973, 51, 230-233.

77. ROCHANT H., DUVAL J., GAUDRY D., CHARBON H., BRUN B., MARTY M., VERNANT D., MANNONI P., DREYFUS B.
Traitement de l'infection des leucémies aiguës en aplasie thérapeutique.
Intérêt de la Carbénicilline.
ME. MAL. INFECT. 1975, 5, 6 bis, 362-369.

78. SCHIFFER C.A., AISNER J., WOLFF J.
Platelet and granulocyte collection using the model 30 blood processor.
COMM. AT HAEMONETICS RESEARCH INSTITUE MEETING BOSTON 1975.

79. SCHIFFER C.A., BUCHOLZ D.H., AISNER J. BETTS S.W., WIERNIK P.H. Baltimore Maryland.
Clinical experience with transfusion of granulocytes obtained by continous flow filtration leucopheresis.
AMER. J. MED. 1975, 158, 373-381.

80. SCHIMPFF S., SATTERLEE V., MAC YOUNG V., SERPICK A.
Empiric therapy with carbemicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia.
NEW. ENGL. J. MED. 1971, 284, 19, 1061-1065.

81. SCHIMPFF S.C., VIOLA MAC YOUNG, GREENE W.H., VERMEULEN G.D. MOODY M.R., WIERNIK P.H.
Origin of infection in acute non lymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens.
ANN. INTERN. MED. 1972, 79, 528-554.

82. SCHIMPFF S.C., GREENE W.H., MAC YOUNG V., FORTNER C.L., JEPSEN L., CUSACK N., BLOCK J.B., WIERNIK P.H. (Baltimore Maryland).
Infection prevention in acute non lymphocytic leukemia.
ANN. INTERN. MED. 1975, 82, 351-358.

83. SCHWARTZENBERG L.
Complications de la transfusion de leucocytes rappelant le syndrome secondaire.
"La greffe des cellules hématopoïétiques allogéniques"
7-9 septembre 1964.
C.N.R.S. 1965, 299-306.

84. SCHWARTZENBERG L., MATHE G., De GROUCHY, De NAVA.C.
White blood cell transfusion
Israel J. MED. SCI. 1965, 1, 925-956.

85. SCHWARTZENBERG L.
Les transfusions de globules blancs.
VIE MED. (HEMATOLOGIE) 1966, 47, 202-205.

86. SCHWARTZENBERG L., MATHE G., AMIEL J.L. CATTAN A., SCHNEIDER M., SCHLUMBERGER J.R.
"Le traitement symptomatique de l'agranulocytose par les transfusions de globules blancs".
PRESSE MED. 1966, 74, 21, 1057-1060.

87. SCHWARTZENBERG L., MATHE G., AMIEL J.L., CATTAN A., SCHNEIDER M., SCHLUMBERGER J.
Study of fonction determining the usefulness and complications of leukocyte transfusions.
AMER. J. MED. 1967, 43, 2, 106.

88. SICKLES E.A., YOUNG V.M., GREENE W.H., WIERNIK P.H.
Pneumonia in acute leukemia.
ANN. INTERN. MED. 1973, 79, 528-554.

89. SIEGEL S.E., MILFOIS N.L., GELDERMAN A.H., HALTERMAN R., BROWN J.A., LEVINE A.S., GRAW R.G.
Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion.
BLOOD 1971, 37, 4, 388-394.

90. SIMONE J.V., HOLLAND E., JOHNSON W.
Fatalities during remission of childhood leukemia.
BLOOD 1972, 39, 6.

91. SOUILLET G., GERMAIN D., CARRAZ M., VEYSSEYRE C., FROBERT Y.
Etude de l'activité phagocytaire et bactéricide des polynucléaires de malades atteints de L.A.L. en rémission.
REV. INST. PASTEUR (LYON) 1973, 6, 87-121.

92. SOUILLET G., COIFFIER B., FROBERT Y., FIERE D., CARRAZ M. GERMAIN D.
Deficits phagocytaires en bactéricides dans les leucémies aigües de l'enfant et de l'adulte avant tout traitement.
COMM. 1er CONGRES FRANCAIS D'HEMATOLOGIE VITTEL AOUT 1975.

93. STRUMIA M.M.
The effect of leukocytic cream injections in the treatment of the neutropenia.
AMER. J. MED. SCI. 1934, 187, 537-544.

94. TATTERSALL M.H.N., SPIERS A.S.D., DARRELL J. H.
Initial therapy with combination of five antibiotics in febrile patients with leukemia and neutropenia.
LANCET 1972, 1, 162-165.

95. TULLIS J.L., TINCH R.J., GIBSON J.G.
A simplified centrifuge for separation and processing of blood cells.
TRANSFUSION (PHILAD.) 1967, 7, 232.

96. VAN BEKKUM D.W., BALNER H., VANPUTTEN L.M., DICKE K.A.
Suppression of immune competent cell reactivity by antilymphocyte serum.
PROC. OF THE WHITE CELL TRANSFUSION - CONGRES DE PARIS JUNE 1969, 153.

97. VIETTI T.J., RAGABA H.
Complications and total care of child with acute leukemia.
CANCER 1975, 35, 1007-1014.

98. VIOLA M.V.
Acute leukemia and infection.
J. AMER. MED. AS. 18 septembre 1967, 201, 12, 103-106.

99. YANKEE, FREIREICH E.J., CARBONE P.P., FREI E.
Remplacement therapy using normal and chronics myelogenosis leukemic leukocytes.
BLOOD 1964, 2, 844-845.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PHYSIOLOGIE DU LEUCOCYTE 5

- La Granulopoièse 6
- Propriétés et fonction des polynucléaires neutrophiles 8

RAPPELS PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE L'INFECTION CHEZ LES MALADES IMMUNO-DEPRIMES ET NEUTROPENIQUES 15

TECHNIQUES DE PREPARATION 34

OBSERVATIONS 54

RESULTATS DES OBSERVATIONS 133

DISCUSSION 151

COMPLICATIONS 171

INDICATIONS 180

CONCLUSIONS 184

BIBLIOGRAPHIE 187